

Bibliothek  
der  
nischen Hochschule

**Ja**

**294**

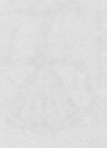
(erg-Bd 1,4)  
Braunschweig





PARALLEL COMMITTEE

1911



REPORT OF THE COMMITTEE ON THE PROGRESS OF THE WORK OF THE PARALLEL COMMITTEE

UB Braunschweig 84



10086-531-0



# DIE PHARMAZIE

4. Beiheft | 1. Ergänzungsband

Ja-294  
Erg-Bd 1,4

## PAPAYER SOMNIFERUM L. DER MOHN

ANBAU / CHEMIE / VERWENDUNG

[reich] [richtig] VON [alter]  
E. F. HEEGER und W. POETHKE



ARBEITSGEMEINSCHAFT MEDIZINISCHER VERLAGE GMBH  
VERLAG DR. WERNER SAENGER. / BERLIN SW 63

Alle Rechte vorbehalten. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Werner Saenger, Berlin; für den Verlag: Dr. Werner Saenger, Berlin; für den Anzeigenteil: Kurt Klimmer; Arbeitsgemeinschaft medizinischer Verlage, Berlin; Schriftleitung, Verlag und Anzeigenannahme: Berlin SW68, Neue Grünstraße 18; Fernprechers 423097. Veröffentlicht unter Lizenz Nr. 60 der SMAD/G.N.21112. Druck: (T42) Buchdruckerei H. Haase, Leipzig-Taucha.

Printed in Germany.



# INHALTSVERZEICHNIS

## Vorwort

### I. Teil: Mohnanbau, besonders für pharmazeutische Zwecke (Heeger)

Gebräuchliche Pflanzenteile . . . . .	235
Handelsbezeichnungen . . . . .	235
Herkunft und Verbreitung . . . . .	235
Boden und Klima . . . . .	236
Botanik . . . . .	236
a) Wurzel und Sproß . . . . .	236
b) Blüte und entomologische Beobachtungen . . . . .	236
c) Samen . . . . .	237
Herkünfte des Drogenhandels . . . . .	240
Sorten und Herkünfte für den Anbau . . . . .	240
Züchtung . . . . .	242
Saatgut . . . . .	245
Fruchtfolge . . . . .	246
Anbau . . . . .	246
Düngung . . . . .	248
Ernte . . . . .	249
a) Opiumernte . . . . .	249
Gesetzliche Bestimmungen . . . . .	257
b) Kapselernte . . . . .	258
c) Samenernte . . . . .	258
Erntemethode bei Kleinanbau und Zwischenfrucht . . . . .	258
Erntemethoden für größere Anbauflächen . . . . .	259
d) Blatternte . . . . .	259
Erträge . . . . .	260
Trocknung . . . . .	261
Mechanisierte Opiumgewinnung . . . . .	261
Krankheiten und Schädlinge . . . . .	262

### II. Teil: Inhaltsstoffe (Poethke)

A. Opium . . . . .	264
Alkaloide . . . . .	264
Einteilung der Alkaloide . . . . .	265
Kurze Beschreibung der einzelnen Alkaloide . . . . .	265
Morphin . . . . .	265
Kodein . . . . .	269
Thebain . . . . .	270
Narkotin . . . . .	270
Narcein . . . . .	271
Papaverin . . . . .	271
Hydrokotarnin . . . . .	272
Xanthalin . . . . .	272
dl-Laudanin . . . . .	273
Laudanidin . . . . .	273
Kodamin . . . . .	273
Laudanosin . . . . .	274
Oxynarkotin . . . . .	274
Narkotolin . . . . .	274
Kryptopin . . . . .	275
Protopin . . . . .	275
Pseudomorphin, Oxydimorphin . . . . .	276
Neopin . . . . .	276
Porphyroxin . . . . .	276
Basen unbekannter Konstitution . . . . .	276
Reaktionen zur Erkennung der Opiumalkaloide . . . . .	277
Farbreaktionen . . . . .	277
Apomorphin . . . . .	277
Morphin . . . . .	276

Kodein . . . . .	280
Thebain . . . . .	280
Narkotin . . . . .	281
Narcein . . . . .	282
Papaverin . . . . .	282
Fällungsreaktionen . . . . .	285
Morphinhydrochlorid . . . . .	286
Kodeinhydrochlorid . . . . .	286
Thebain . . . . .	287
Narkotinhydrochlorid . . . . .	287
Narceinhydrochlorid . . . . .	287
Papaverinhydrochlorid . . . . .	287
Sonstige Inhaltsstoffe . . . . .	288
Mekonsäure und Mekonin . . . . .	288
Weitere Säuren . . . . .	289
Indifferente Substanzen . . . . .	289
Fermente . . . . .	289
Anorganische Bestandteile . . . . .	289
B. Mohnkapseln . . . . .	290
C. Samen . . . . .	291
Fettes Öl . . . . .	291
Sonstige Inhaltsstoffe . . . . .	292
D. Blätter . . . . .	294
<b>III. Teil: Gehaltsbestimmung: (Poethke)</b>	
A. Opium . . . . .	295
Allgemeine Betrachtungen . . . . .	295
Vorschriften . . . . .	298
Probenahme . . . . .	298
Bestimmung des Gewichtsverlustes beim Trocknen (Feuchtigkeit) . . . . .	300
Bestimmung des Extraktgehalts . . . . .	301
Bestimmung des Morphins . . . . .	302
Vorschrift des DAB. 6 . . . . .	302
Halbmikroverfahren von K. H. Bauer und H. Hildebrandt . . . . .	303
Vorschrift der Pharm. Helv. V. . . . .	304
Internationale Methode . . . . .	305
Verfahren von C. Mannich . . . . .	307
Verfahren von R. Eder und E. Wäckerlin . . . . .	312
Annähernde colorimetrische Bestimmung nach dem von E. F. Heeger und K. H. Bauer beschriebenen Verfahren von Goin . . . . .	318
Trennung der Opiumalkaloide . . . . .	318
Verfahren von E. Anneler . . . . .	320
B. Mohnkapseln . . . . .	327
Bestimmung des Morphins nach Wüest und Frey . . . . .	327
Bestimmung des Morphins nach Küssner . . . . .	328
Bestimmung der nichtphenolischen Gesamtalkaloide n. Küssner . . . . .	329
C. Samen . . . . .	330
<b>IV. Teil: Verwendung und Arzneiformen (Poethke)</b>	
A. Opium . . . . .	331
B. Mohnkapseln . . . . .	337
C. Samen . . . . .	340



## Vorwort.

Für die Versorgung der Bevölkerung mit Nahrungsfetten kommen drei Rohstoffquellen in Betracht: Schlacht- und Seetiere, Ölpflanzen und die chemische Synthese. Besonders die tierischen und pflanzlichen Fette sind für die Ernährungswirtschaft von größter Bedeutung. Der Ölfruchtbau nimmt in der Landwirtschaft der ganzen Welt einen breiten Raum ein, und in Mitteleuropa ist der Schlafmohn (*Papaver somniferum* L.) eine der wichtigsten Ölfruchtarten. In der Umgangssprache wird der Schlafmohn kurz Mohn genannt. In Deutschland werden jährlich in immer steigendem Maße große Flächen mit Mohn bebaut, und zwar hauptsächlich zur Gewinnung eines hochwertigen Öls.

Der Mohn ist aber nicht nur eine Ölpflanze, sondern er liefert auch das für die Heilkunde unersetzliche Opium mit seinen wertvollen Alkaloiden, und es gibt wohl keine zweite Pflanze, die in so vielfacher Hinsicht Interesse beansprucht. Opium wird in verschiedenen Erdteilen, vor allem aber in Asien, gewonnen und ist ein bedeutender Welthandelsartikel. Obwohl in Deutschland ein hochwertiges Opium erzielt werden kann, gehört es nicht zu den Opium liefernden Ländern. Erst neuerdings ist man bemüht, den in Deutschland zur Ölgewinnung angebauten Mohn in Form der Nebennutzung zur Arzneistoffgewinnung für den Inlandsbedarf zu erschließen. Da in landwirtschaftlichen Kreisen leicht übersehen wird, daß der Mohn nicht nur eine wertvolle Ölpflanze ist, sondern zugleich auch eine der wichtigsten Arzneipflanzen, soll es die Aufgabe dieser Schrift sein, erstmalig den neuzeitlichen Mohnanbau unter besonderer Berücksichtigung der chemischen und pharmazeutischen Notwendigkeiten darzustellen, wie es die Zeitverhältnisse im Interesse der Versorgung der Bevölkerung mit Nahrungsfetten und völlig unentbehrlichen Arzneimitteln erfordern. Wir beschränken uns dabei auf das botanisch und pflanzenbaulich wie züchterisch Wichtigste und auf eine ausführliche Darstellung der Inhaltsstoffe der Mohnpflanze unter besonderer Berücksichtigung der analytischen Fragen. Ferner bemühten wir uns, einen möglichst vollständigen Überblick über die mannigfache Verwendung der Mohnpflanze zu geben. Dagegen ließen wir historische Betrachtungen und die Gewinnung von Opium in den Produktionsländern unberücksichtigt, und auch die technische Darstellung der Alkaloide wurde nur kurz erwähnt.

Der Entschluß, die nachstehenden Ausführungen als Vorabdruck aus dem im Verlag von Dr. Werner Saenger, Berlin SW 68, Neue Grünstraße 17—18, in Vorbereitung befindlichen Handbuch des Heil- und Gewürzpflanzenbaues — Pharmakoergasie — von E. F. Heeger, K. H. Bauer † und W. Poethke erscheinen zu lassen, entspricht den an uns herangetragenen Wünschen aus Kreisen der Landwirtschaft, Pharmazie und Medizin. Unseren Ausführungen liegen eigene langjährige Erfahrungen in der Arzneipflanzenforschung und der Praxis des Anbaus zugrunde, und im besonderen beschäftigten wir uns während vieler Jahre auch mit dem Mohn. Wir hoffen, damit zur Sicherung lebenswichtiger Rohstoffe beitragen zu können.

Leipzig, im März 1947.

E. F. Heeger, W. Poethke.





## Mohnanbau, besonders für pharmazeutische Zwecke.

### Gebräuchliche Pflanzenteile:

Vom Mohn (*Papaver somniferum* L.) finden außer den Wurzeln alle Pflanzenteile und als in pharmazeutischer Hinsicht wichtigstes Produkt der Milchsafte Verwendung. Das Opium ist nach dem DAB. 6, S. 498, der durch Anritzen der unreifen Kapseln gewonnene, an der Luft eingetrocknete Milchsafte. Im DAB. 6 (S. 620) werden ferner die reifen weißen Samen von *Papaver somniferum* Linné genannt. Aus den Mohnsamen wird fettes Öl (*Oleum Papaveris*) gepreßt (Erg.-Bd. 6, S. 413). Auch die nach dem Abfallen der Blütenblätter gesammelten, vor dem Trocknen der Länge nach halbierten und von den Samen befreiten unreifen Früchte (*Fructus (Capita) Papaveris immaturi*) von *Papaver somniferum* L. var. *album* De Candolle sind offizinell (Erg.-B. 6, S. 231).

Außerdem finden noch die reifen, leeren Kapseln mit kurzen Stielen zu technischen Zwecken Verwendung. In neuerer Zeit wird aus diesen Ernterückständen Morphin gewonnen. Die getrockneten Mohnblätter werden nur gelegentlich als Beruhigungsmittel in der Volksheilkunde benutzt.

### Handelsbezeichnungen:

Opium; *Semen Papaveris*, Mohnsamen; *Oleum Papaveris*, Mohnöl; *Fructus (Capita) Papaveris immaturi*, Mohnköpfe; *Folia Papaveris*, Mohnblätter.

### Herkunft und Verbreitung:

Als Stammpflanze des Schlafmohns (*Papaver somniferum* L.) wird der Borstenmohn (*Papaver setigerum* DC.) angesehen. Diese Urform wird hin und wieder auch angebaut. Hegi<sup>1)</sup> berichtet, daß *Papaver setigerum* DC. im Norden von Frankreich noch zusammen mit *Papaver somniferum* L. vorkommen soll. *Papaver setigerum* soll im Mittelmeergebiet, besonders im östlichen Teil, heimisch sein, und es ist durchaus möglich, daß in den Opium-Produktionsländern die Opiummohnsorten der Stammpflanze des Mohns noch sehr nahe stehen. Die Urheimat des Kulturmohns dürfte wohl in Klein- und Mittelasien zu suchen sein, und von dort aus hat der Mohnanbau eine außerordentlich weite Verbreitung gefunden. In Europa wird er besonders in den mittleren und südlichen Ländern betrieben.

<sup>1)</sup> G. Hegi: Ill. Flora von Mitteleuropa, IV. Bd., 1. Teil, S. 33—36.

## **Boden und Klima:**

Der Mohn gedeiht besonders auf wärmeren, nährstoffreichen Böden, die in gutem Humus- und Kulturzustand sind. Auf jedem Mittelboden, wie auch auf leichterem Boden, kann der Anbau noch vorgenommen werden. Er versagt eigentlich nur auf extremen Böden. Kalkreiche Luzerneböden sagen dem Mohn besonders zu. Neutrale bis alkalische Bodenreaktion ist dem Wachstum förderlich. Der Kalkbedarf des Mohns ist hoch. Wenn die Wasserführung geregelt ist, kann Mohn auch mit Erfolg auf gut zersetztem Niedermoor angebaut werden. Er stellt verhältnismäßig hohe Wasseransprüche. Naßkalte Lagen, ebenso Gegenden mit starken Winden, sind für den Mohnanbau ungeeignet. Im rauhen Klima reift der Mohn schwer aus. Hinsichtlich der Klimaansprüche deutet das Verbreitungsgebiet des Mohnbaus auf Luzerne und Körnermais hin; wie neuere Versuche ergaben, gedeiht der Mohn aber auch in Mittelgebirgslagen noch gut. Er verfügt über eine größere ökologische Anpassungsfähigkeit als bisher angenommen wurde. Der Anbau erstreckt sich fast auf das gesamte Gebiet des Roggenfrühdrusches.

## **Botanik:**

### **a) Wurzel und Sproß.**

Der Schlafmohn, aus der Familie der Mohngewächse (*Papaveraceae*) ist einjährig. Die ausgesprochene Pfahlwurzel treibt einen aufrechten bis 150 (175) cm hohen, einfachen oder verzweigten stielrunden Stengel. Er ist unten kahl und nur nach oben zu mit einzelnen Borstenhaaren besetzt. Der Stengel führt, wie die ganze Pflanze, einen weißen Milchsaft. Die Laubblätter sind sitzend, länglich-eiförmig, die unteren in einen kurzen Stiel hinablaufend, die oberen mehr oder weniger stengelumfassend, am Rande gekerbt oder gesägt bis unregelmäßig gelappt. Die Blüte befindet sich an einem langen Blütenstiel, der kahl oder abstehend behaart ist. Die mehr oder weniger großen, rundlichen Kapseln sind sehr verschieden geformt, und zwar fast kugelig bis lang-oval mit vielen Zwischenformen. Sie sind kahl und bereift. In einer Kapsel können sich bis über 2000 Samen befinden. In der älteren Systematik findet sich noch eine weitgehende Unterteilung der Art *P. somniferum* L. in Abarten je nach Samen- bzw. Blütenfarbe. Ein systematischer Einteilungswert als Varietäten kommt ihnen aber nicht zu, da es sich bei den Merkmalen um einfache erbliche Unterschiede und somit nur um Rassen handelt.

### **b) Blüte und entomologische Beobachtungen.**

Der Mohn blüht Ende Juni und vereinzelt bis August. Die mehr oder weniger aufrechtstehenden Blüten erreichen einen Durchmesser bis zu 10 cm. Form und Farbe der 4 Kronblätter sind sehr verschieden. Sie sind rundlich bis verkehrt-eiförmig, zusammenneigend, ganzrandig, oder wellig bis, mehr oder weniger eingeschnitten. Die Farbe ist weiß bis violett oder rot. Am Grunde sind die Kronblätter mit einem dunkleren Fleck versehen. Die Blütenknospen stehen zunächst aufrecht, später nehmen sie eine nickende Stellung ein. Erst beim Aufblühen richten sie sich wieder senkrecht auf.



Im Handel befinden sich verschiedene Mohn-Ziersorten, auch Staudenmohne. Sie sind oftmals gefüllt und die Kronblätter hin und wieder zerschlitzt. Auch zahlreiche Farbabweichungen können beobachtet werden.

Neben Selbstbestäubung kommt Fremdbefruchtung in Frage. Die von Knuth<sup>2)</sup> beobachteten Dipteren (Syrphiden) flogen fast immer auf die große, lappige Narbe, von welcher sich die Staubblätter nach der Entfaltung der Blüte abgewendet haben, und von da auf die Staubbeutel, so daß schon der zweite Blütenbesuch Fremdbestäubung herbeiführen muß. Die von Genanntem gleichfalls als Besucher beobachteten Hummeln berührten dagegen die Narbe nur hin und wieder. Sie flogen fast immer sofort auf die Staubblätter, in deren Gewirr sie sich pollensammelnd tummelten. Der Pollen ist nach Hackbarth<sup>3)</sup> weißlich, 40—44  $\mu$  lang und 16—28  $\mu$  breit. An den Beständen in Leipzig-Probstei war nach Ude der Besuch durch Insekten äußerst spärlich. Nur der Rapsglanzkäfer (*Meligethes aeneus* L.) hatte sich Anfang Juli in Menge auf dem Grunde der Blüten eingefunden. Mitte Juli wurden in einigen der letzten Blüten bis zu je 40 Stück gezählt. Trotz mehrmaliger längerer Beobachtung des Bestandes waren nur einige Arbeiter der Erdhummel (*Bombus terrestris* L.) und die pollenfressende Schwebfliege *Syritta pipiens* L. die einzigen Blütengäste. \*)

Selbstbefruchtung ist nach unseren Beobachtungen sehr häufig festzustellen, zumal der Pollen aus den Antheren meist schon in der geschlossenen Blüte entlassen wird.

#### c) Samen. (Abb. 1 u. 2.)

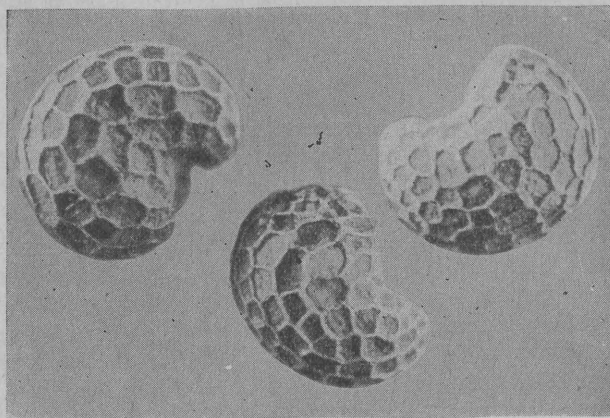
Die Samen sind dick nierenförmig, bis 1,5 mm lang, bis 1,1 mm breit und bis 0,9 mm dick und haben eine gleichmäßig grobnetzige Oberfläche. An einer Seite ist der Samen etwas rundlicher, an der anderen spitzer. In der Mitte der konkaven Seite ist etwas erhaben der Nabel zu erkennen. Der Keim liegt in der Mitte des Nährgewebes und ist wie der Samen gekrümmt. Der Embryo besteht etwa zur Hälfte aus dem Würzelchen und zur Hälfte aus den Keimblättern. Das Würzelchen liegt am spitzen Ende des Samens. Die Samenfarbe ist je nach der Rassenzugehörigkeit verschieden. Im allgemeinen ist sie weiß, gelb, graurot, schwarz oder blaugrau. Durch Kreuzungen sind mehr oder weniger Farbabweichungen möglich. Nach A. Meyer<sup>4)</sup> weisen Samen von dunkelsamigen Mohnsorten eine rotbraune gerbstofffreie Substanz in der zweiten, dritten und auch in der vierten Zellschicht der Samenhaut auf, während blaue Mohnsamen weiße Kristalle aus Calciumoxalat auf undurchsichtigem Grund besitzen. Die Zellschichten der hellsamigen Mohnsorten sind nur mit Luft gefüllt. Das Gewebe des Endosperms besteht aus dünnwandigem Parenchym, der Zellinhalt hauptsächlich aus Stärkekörnern und Öltröpfchen. Der Öl-

<sup>2)</sup> Knuth: Handbuch der Blütenbiologie, Leipzig 1899.

<sup>3)</sup> J. Hackbarth: Die Ölpflanzen Mitteleuropas, Stuttgart 1944.

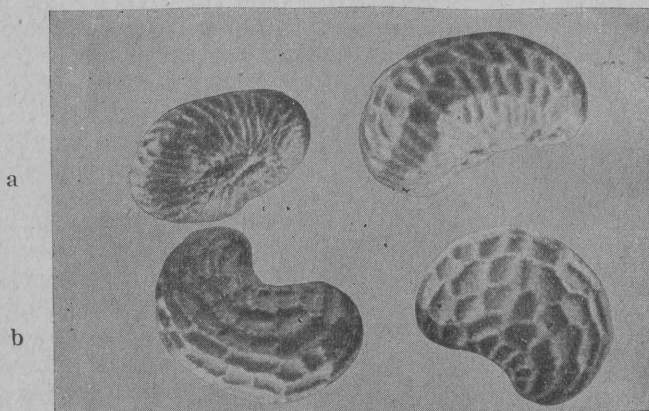
<sup>4)</sup> A. Meyer: Monogr. d. wichtigsten Fruchtdrogen. Wissensch. Drogenkunde, 2, 378 (1882).

\*) 1947 wurde in einem zur Rohopiumgewinnung angelegten Mohnsortenversuch eine pollensammelnde kleine Erdbienenart (*Andrena-spec.*) häufig beobachtet. Honigbienen dagegen waren nur in geringer Zahl vertreten.



**Abbildung 1:** Samen vom Schlafmohn (*Papaver somniferum* L.) (24 mal vergrößert).

Aufnahme: Deckart, Bildarchiv des Verlages Dr. Werner Saenger, Berlin.



**Abbildung 2:** a) Samen vom Sandmohn (*Papaver Argemone* L.) (28mal vergrößert),

b) Samen vom Klatschmohn (*Papaver Rhoeas* L.) (32mal vergrößert).

Aufnahme: Deckart, Bildarchiv des Verlages Dr. Werner Saenger, Berlin.

gehalt der Samen schwankte nach Feststellungen von Spennemann<sup>5)</sup> in den Jahren 1934—1936 bei den deutschen Zuchtsorten zwischen 43,9 und 46,8% der Trockensubstanz. Nach unseren Untersuchungen bei den im Jahre 1946 auf dem Prüfungsfeld des Sortenamtes in Leipzig-Probstheida angebauten Sorten schwankte der Öl-

<sup>5)</sup> F. Spennemann: Ergebnisse der Mohnsortenversuche 1936. Mittl. Landw. 52, 268 (1937).

Tabelle 1.  
Samenmerkmale.

Samen verschieden. Mohnarten	<i>P. somniferum</i> L. Schlafmohn	<i>P. Rhoeas</i> L. Klatschmohn	<i>P. hybridum</i> L. Bastardmohn	<i>P. dubium</i> L. Saatmohn	<i>P. Argemone</i> L. Sandmohn
Samengröße: (mm)					
Länge:	1,25 — 1,5	0,5 — 0,9	0,6 — 1,0	0,7 — 0,8	0,8 — 1,0
Breite:	0,8 — 1,1	0,4 — 0,6	0,4 — 0,6	0,4 — 0,6	0,3 — 0,5
Dicke:	0,6 — 0,9	0,3 — 0,5	0,4 — 0,6	0,4 — 0,6	0,4 — 0,5
Samenform:	dick nierenförmig	dickwalzlich nierenförmig	breit nierenförmig	dick nierenförmig	walzlich nierenförmig
Samenfarbe:	dunkelblaugrau od. braun z. T. hellgrau bis fast weiß	braun bis dunkel — grau bis braun	dunkelbraun	schwärzlich braun	braun bis dunkelbraun
Nabel:	in der Vertiefung länglich	in der Vertiefung flach rundlich	in der Vertiefung vorstehend breit — länglich	in der Vertiefung vorstehend länglich	in der Vertiefung vorstehend länglich
Netzstruktur:	regelmäßig viereckig z.T. fast quadratisch, Leisten schmal, scharf hervortretend	breite viereckige, fast quadratische Felder, Leisten etwas breiter als beim Schlafmohn	Felder nicht eckig, sondern abgerundet, tiefliegend mit sehr breiten Leisten	regelmäßig netzför- mig, in der Mitte zuweilen breiter als hoch	keine quadratischen, sondern längl. Fel- der, mit der schmalen Seite zum Nabel hin gerichtet
Oberfläche des Untergrundes	schwach gekörntelt matt	glatt — matt	unregelmäßige eben angedeutete Faser- zeichnung, glänzend	glatt — matt	glatt — glänzend



gehalt der Samen ungeritzter Kapseln zwischen 39,70 und 44,55%. (Vgl. Tabelle 4, S. 254 u. 255 und chemische Zusammensetzung von Mohnsamen verschiedener Herkunft: II. Teil „Inhaltsstoffe“ C. Samen. S. 292).

Mohnsamen müssen fast geruchlos sein und dürfen nur mild ölig, nicht ranzig schmecken. Verwechslungsmöglichkeit mit anderen Mohnarten besteht, insbesondere mit *Papaver Rhoeas* L., dem Klatschmohn. Die Blüten dieses Mohns (*Flores Rhoeados*) werden gesammelt. In der Tschechoslowakei (Mähren) wird der Klatschmohn für die Drogen Gewinnung auf kleinsten Flächen angebaut. *Papaver Rhoeas* L. ist ebenfalls eine einjährige Art und sehr anspruchslos. Um Verwechslungen vorzubeugen, sind im nachfolgenden einige Samenmerkmale von Klatschmohn (*Papaver Rhoeas* L.) und einigen anderen Mohnarten in Zusammenarbeit mit Dr. K. Meyer<sup>6)</sup> zusammengestellt worden. (Tab. 1, S. 239.) Hier wird auch der Saadmohn (*Papaver dubium* L.) erwähnt, der in das HAB. unter die selten verwendeten Mittel aufgenommen worden ist. Zur Verwendung kommt in diesem Falle die frische Pflanze.

### Herkünfte des Drogenhandels:

Hauptherkunftsgebiete für Opium sind Nordgriechenland, Bulgarien, die Türkei, Iran, Marokko, Persien, Vorderindien und China. In Deutschland wird Opium bis jetzt im feldmäßigen Anbau kaum gewonnen. Der Mohnsamen wird neben dem Opium auch in den oben genannten Herkunftsgebieten erzeugt. Er wird vorwiegend aus Mittel- und Südeuropa eingeführt. Gelegentlich gelangen auch größere Posten russischer und nordafrikanischer Herkünfte nach Deutschland. Vorwiegend wird aber der Mohnsamen in Deutschland selbst gewonnen. Die Verbreitung des Mohnanbaues beschränkte sich früher in der Hauptsache auf Württemberg, Baden, Thüringen, Provinz Sachsen und Schlesien. In den letzten Jahren hat der Anbau des Mohns als besonders wertvolle und ertragsreiche Ölfrucht aber auch in weiteren Teilen Deutschlands eine erhebliche Ausdehnung erfahren.

### Sorten und Herkünfte für den Anbau:

In den Opiumproduktionsländern wird der sogenannte Opiummohn für Zwecke der Opiumgewinnung angebaut. Auf Grund eigener Untersuchungen<sup>7)</sup> sind wir der Ansicht, daß es sich bei dem angebauten „Opiummohn“ nicht um Zuchtsorten, sondern um alte Landsorten handelt, die noch außerordentlich formenbunt sein können. Zörnig<sup>8)</sup> nennt als Stammpflanze für Opiummohn *Papaver somniferum* L. var. *album* DC., den weißsamigen Mohn. Diese Varietät wird neben anderen häufig in den Produktionsgebieten angebaut. Die für ganz Deutschland zur Erzeugung von anerkanntem Saatgut zugelassenen

<sup>6)</sup> K. Meyer: Weitere Arzneipflanzensamen im Lichtbild, Pharm. Ind. 11, H. 4 bzw. Arzneipflanzen-Umschau 1, 383—388 (1944).

<sup>7)</sup> E. F. Heeger und K. H. Bauer: Untersuchungen über den Morphingehalt der zum Handel zugelassenen und einiger anderer Mohnsorten und die Möglichkeit der Opiumgewinnung im Dt. Reich, Landw. Jahrb. 90, 397—429 (1940) mit 97 Quellenangaben.

<sup>8)</sup> H. Zörnig: Arzneidrogen, H. 1, S. 428 (1909).

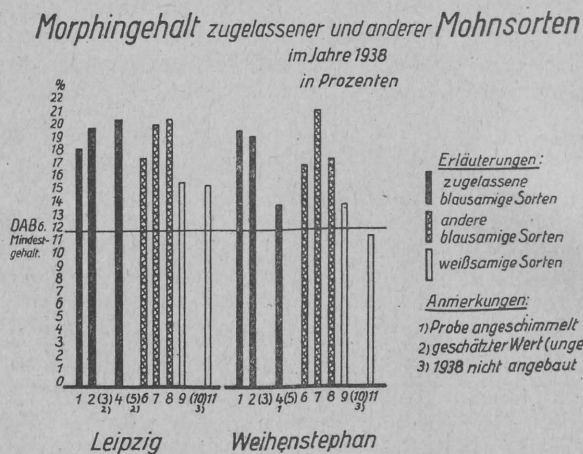
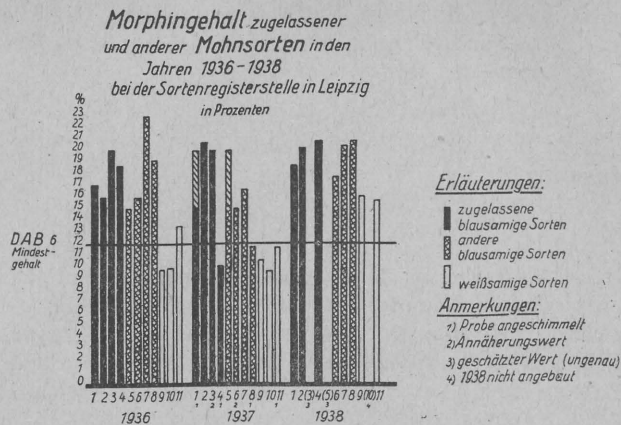
blausamigen Schließmohnsorten hatten in unseren vierjährigen Versuchen einen hohen Morphingehalt aufzuweisen. (Vgl. graphische Darstellungen S. 242 und Tabelle 4, S. 254 u. 255). Hackbarth<sup>9)</sup> beschreibt diese Sorten wie folgt:

1. **Eckendorfer blausamiger** (Saatzuchtwirtschaft von Borries, Eckendorf über Bielefeld/Westfalen). Intensivsorte für gute Klima- und Bodenverhältnisse. Mittelspätreif. Hochwüchsig, daher manchmal zu Lager neigend. Mittlerer Ölgehalt, mittlerer Samen- und Ölertrag.
2. **Mahndorfer blausamiger** (Deutsche Saatzucht-Gesellschaft vorm. Mahndorfer Originalzuchten, Quedlinburg/Harz, Neuer Weg 23). Intensivsorte für gute Klima- und Bodenverhältnisse. Mittelspätreif. Hochwüchsig, etwas standfester als Eckendorfer. Hoher Ölgehalt, Samen- und Ölertrag.
3. **Peragis Weihenstephaner** (Deutsche Saatzucht-Gesellschaft vorm. Peragis Saatzucht GmbH., Klein-Wanzleben, Bez. Magdeburg). Sehr gute Sorte für mittlere Lagen und Böden, aber auch günstige Verhältnisse ausnutzend. Frühreif, Wuchs mittelhoch, Standfestigkeit sehr gut. Mittlerer Ölgehalt, sehr gute Samenerträge; daraus sehr hohe Ölerträge resultierend.
4. **Strubes blauer** (Deutsche Saatzucht-Gesellschaft vorm. Saatzuchtwirtschaft Fr. Strube, Schlanstedt, Halberstadt-Land). Nur für beste Klima- und Bodenverhältnisse geeignet, dort auch gute Erträge liefernd. Spätreif, deshalb nur für Gegenden mit langer Vegetationszeit. Sehr hochwüchsig, dabei aber verhältnismäßig standfest. Hoher Ölgehalt.

Unsere Versuche auf dem Versuchsfeld des Sortenamtes in Leipzig-Probstheida und der Bayrischen Landessaatzuchtanstalt in Weihenstephan ergaben, daß die Höhe des Morphingehaltes erblich bedingt, aber durch Boden-, Klima- und Ernährungsfaktoren, sowie durch die Art der Gewinnungsmethoden veränderlich ist. Aus nachstehenden graphischen Darstellungen ist ersichtlich, daß die zugelassenen blausamigen Sorten hinsichtlich des Morphingehaltes den Anforderungen des DAB. 6 genügen. Nur die Sorte Nr. 4 entsprach 1937 in Leipzig-Probstheida hinsichtlich des im Opium ermittelten Morphingehaltes nicht den Anforderungen, was darauf zurückzuführen ist, daß die zur Untersuchung gelangende Probe angeschimmelt war. Der Morphingehalt wurde nach einer von K. H. Bauer und H. Hildebrandt entwickelten Halbmikromethode bestimmt<sup>10)</sup>. Der Zulassung der oben aufgeführten blausamigen Sorten für medizinische Zwecke dürfte nach unseren Erkenntnissen nichts mehr im Wege stehen. Wenn das DAB. 6 als *Semen Papaveris* nur die weißen Samen zuläßt, so sei hierzu bemerkt, daß in Deutschland der Anbau weißsamiger Sorten kaum noch von Bedeutung ist.

<sup>9)</sup> loc. cit. (Fußnote 3).

<sup>10)</sup> loc. cit. (Fußnote 7) und III. Teil: Gehaltsbestimmung, S. 303.



Prfgs.-Nr.	Sortenname
1	Eckendorfer blausamiger Schließmohn
2	Mahndorfer blausamiger Schließmohn
3	Peragis Weißenstephaner Schließmohn
4	Strubes blauer Schließmohn
5—11	Sonstige Sorten und Herkünfte

### Züchtung:

Bei der Mohnzüchtung sind einerseits die morphologisch-anatomischen und andererseits die physiologischen Eigenschaften der Pflanzen weitgehend zu berücksichtigen. Von den morphologischen Merkmalen des Mohns ist von besonderer Bedeutung die Kapselform. Die Erfahrung geht dahin, daß Mohnpflanzen mit schmalen oder auch stark



abgeplatteten Kapseln im allgemeinen die niedrigsten Samenerträge erzielen. Als leistungsfähigste Kapselform im Hinblick auf Samen-ertrag wird die Kugel- und Tonnenform angesehen. Nach Feststellungen von Heeger sind für die Opiumgewinnung im Anritzverfahren diese Formen auch am geeignetsten. Die Kugel- und Tonnenformen lassen sich am vorteilhaftesten anritzen. Untersuchungen von Heeger und Bauer<sup>11)</sup> ließen folgende Korrelationen zwischen Kapselform und Morphingehalt erkennen:

- a) Kugelform = sehr hoher Morphingehalt
- b) Tonnenform = hoher Morphingehalt
- c) Birnenform = mittlerer Morphingehalt
- d) Langform = niedriger Morphingehalt (DAB. 6 Mindestgehalt von 12% wird kaum erreicht).

Auch die Zahl der Narbenstrahlen und damit der Lamellen ist von Bedeutung. Je mehr Lamellen vorhanden sind, desto größer sind die Möglichkeiten für die Ausbildung vieler Samen. Jedoch sind offenbar auch erbliche Unterschiede im Samenansatz an den einzelnen Lamellen vorhanden. Nach Prohaska<sup>12)</sup> gibt es Typen, bei denen einzelne Lamellen keine Samen ansetzen. Sie sind schon äußerlich daran zu erkennen, daß die Kapseln helle Streifen aufweisen. Es ist dies nach Hackbarth eine der Schartigkeit beim Getreide ähnliche Erscheinung. Die Stärke der Kapselwände ist verschieden. Für die Opiumgewinnung hält Heeger dickwandige Kapseln für besonders geeignet. Nach Determann<sup>13)</sup> können als anatomisches Merkmal für die Auslese auf hohen Alkaloidgehalt die Flächen der Leitbündel und Milchröhren im Querschnitt der Kapseln in Frage kommen.

Ein weiteres wichtiges Merkmal ist die Zahl der je Pflanze ausgebildeten Kapseln, die der Zahl der Triebe entspricht. Im allgemeinen ergeben Formen mit vielen kleinen Kapseln höhere Samenerträge als solche mit wenigen großen. Die Neigung zur Verzweigung ist eine erbliche Eigenschaft. Sie läßt sich aber durch die Wahl der Standweite modifizieren. Zu starke Verzweigung ist nicht erwünscht (siehe auch unter Abschnitt „Anbau“ S. 246 u. f.). Auch Ausgeglichenheit in der Blühdauer ist anzustreben. Die Blühdauer einer Pflanze kann je nach der vorhandenen Knospenzahl bis zu 8 und mehr Tagen dauern. Wuchshöhe und Standfestigkeit sind bei der züchterischen Bearbeitung des Mohns zu beachten. Sorten, die für Opiumgewinnung Verwendung finden, sollen eine mittlere gut ausgeglichene Wuchshöhe aufweisen, so daß sie sich bequem anritzen lassen, und vor allen Dingen müssen sie auch standfest sein. Lagernder Mohn kommt für die Opiumgewinnung nicht mehr in Frage. Ein weiteres Merkmal ist die Samenfarbe. Nach

<sup>11)</sup> loc. cit. (Fußnote 7).

<sup>12)</sup> M. Prohaska: Beitrag zur Mohnzüchtung, Zeitschrift für Züchtung, Reihe A. 13, 247—252 (1928).

<sup>13)</sup> W. Determann: Über Zusammenhänge zwischen Alkaloidgehalt und Zahl u. Größe der Milchröhren in den Kapseln von *Papaver somniferum* L. Diss. Hamburg 1940 (s. auch Zeitschrift f. Züchtung, Reihe A. 23, 371—410 (1940)).

Untersuchungen von Heeger und Bauer<sup>14)</sup> sind die Mohnsorten mit farbigen Samen hinsichtlich des Morphingehaltes qualitativ höher zu bewerten als die weißsamigen. Die weiß- und weiß- bis elfenbeinfarbiges Mohnsorten ergeben im allgemeinen die höchste Opiummenge, aber den niedrigsten Morphingehalt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen von Heeger und Bauer lassen Korrelationen in bezug auf Samenfarbe und Morphingehalt auch innerhalb der Gruppen erkennen, und zwar:

#### I. Gruppe mit vorwiegend farbigen Samen:

- a) silbergraue Samenfarbe = sehr hoher Morphingehalt,
- b) graublaue bis dunkle Samenfarbe = hoher Morphingehalt.

#### II. Gruppe mit vorwiegend hellen Samen:

- c) weiß- bis elfenbeinfarbige Samen = mittlerer Morphingehalt,
  - d) weiße Samenfarbe = niedriger Morphingehalt.
- (DAB. 6 Mindestgehaltsgrenze wird kaum erreicht).

Die absolute Beweisführung ist jedoch nicht immer möglich, da die Mohnsorten hinsichtlich der Samenfarbe und Kapselform mehr oder minder stark variieren. Wir fanden aber bei unseren Nachforschungen in den Arbeiten von Thoms<sup>15)</sup>, daß bei ihm die untersuchten weißsamigen fremdländischen Herkünfte mit vorwiegender Langform ebenfalls die geringsten Morphinwerte aufwiesen.

Morphologische und physiologische Merkmale stehen mithin in Wechselbeziehung. Es ist nun die Aufgabe der Züchtung, Sorten mit hohem Ölgehalt und auch solche mit hoher Morphinausbeute zu züchten. Beide Zuchtziele sollten möglichst vereinigt werden. Hierzu ist es aber erforderlich, daß erst einmal die Grenzen der Variabilität für beide Merkmale ermittelt werden. Chemische Methoden zur Feststellung dieser Merkmale im Rahmen pflanzenzüchterischer Arbeiten sind vorhanden und werden im III. Teil „Gehaltsbestimmung“ (S. 295 u. f.) behandelt.

Die Ölgehalte der vier verbreitetsten Zuchtsorten aus dreijährigen zahlreichen Versuchen (nach Spennemann<sup>16)</sup>), die wir nachstehend

Tabelle 2.

Ölgehalt in %	1934	1935	1936	Durchschnitt
Eckendorfer . . . . .	45,1	45,8	43,9	45,2
Mahndorfer . . . . .	45,7	46,8	45,5	46,0
Peragis . . . . .	44,1	46,8	45,6	45,4
Strubes . . . . .	45,8	46,8	46,2	46,3

<sup>14)</sup> loc. cit. (Fußnote 7).

<sup>15)</sup> H. Thoms: Über Mohnbau und Opiumgewinnung. Arb. d. Pharm. Inst. d. Univ. Berlin, 204 (1906) und 209 (1909).

<sup>16)</sup> loc. cit. (Fußnote 5).

anführen, zeigen, daß die sortenmäßigen Unterschiede im Ölgehalt nicht bedeutend sind. (Tabelle 2, S. 244.)

Nach Hackbarth<sup>17)</sup> sollen amerikanische Sorten bis 50% Öl in der Trockensubstanz enthalten. In der Literatur werden auch noch höhere Ölwerte für fremdländische Herkünfte angegeben (s. II. Teil „Inhaltsstoffe“ Samen, S. 292). Es liegt durchaus im Bereich des Möglichen, auf züchterischem Wege den Ölgehalt noch zu steigern.

Die Schwankungen des Morphingehaltes der oben genannten Sorten im Verlauf von 3 Jahren sind aus den graphischen Darstellungen auf S. 242 zu ersehen.

Der Morphingehalt ist erblich bedingt; eine Steigerung auf züchterischem Wege ist erstrebenswert, wobei nicht unerwähnt bleiben soll, daß es sich keinesfalls um eine leicht zu lösende Aufgabe handelt, besonders wertvolle Einzelbestandteile der Inhaltsstoffe herauszuzüchten. Die Frage der Züchtung eines ausgesprochenen Opiummohnes mit hohem Morphingehalt ist in besonderem Maße für die in großem Ausmaß Opium gewinnenden Länder bedeutungsvoll. Eine weitere dankbare Aufgabe der Pflanzenzüchtung wäre es auch, die verhältnismäßig noch lange Vegetationsdauer des Mohnes abzukürzen. W. v. Wettstein<sup>18)</sup> züchtete frühreife Zuchtstämme mit einer Vegetationsdauer von nur 93–100 Tagen.

Auch die Resistenzzüchtung soll noch erwähnt werden. Es sind Sorten zu züchten, die gegen auftretende Krankheiten immun sind. So wird man nach Hackbarth z. B. gegen *Helminthosporium* widerstandsfähige Sorten vielleicht auf dem Wege der Artkreuzung mit *Papaver Rhoeas* L. erzielen können. Letzterer ist jedenfalls widerstandsfähig; weder wurde Freilandbefall beobachtet, noch hatte künstliche Infektion Erfolg<sup>19)</sup>.

Auf die Methodik der Züchtung kann nicht näher eingegangen werden. Näheres findet sich bei Fruwirth<sup>20)</sup>.

### Saatgut:

Für die Reinheit und Keimfähigkeit von anerkanntem Saatgut gelten folgende Mindestforderungen: Reinheit 98%, Keimfähigkeit 75%. Sorgfältig geerntetes und aufbereitetes Saatgut hat höhere Keimfähigkeitswerte (bis 100%) aufzuweisen. Die Keimfähigkeit wird nach den „Technischen Vorschriften für die Prüfung von Saatgut“ schon nach 10 Tagen bestimmt. Die Keimung erfolgt bei Lichtzutritt bei Zimmer-, Wechsel- oder niedriger Temperatur. Das 1000-Korngewicht schwankte zwischen 0,239 bis 0,607 g. Der Besatz mit Unkrautsamen

<sup>17)</sup> loc. cit. (Fußnote 3).

<sup>18)</sup> W. v. Wettstein: Die Züchtung eines frühreifen Speisemohnes. Züchter 9, 284–286 (1937).

<sup>19)</sup> K. Barbacka: Helminthosporium auf Kulturmohn. Pam. Panst. Inst. Pulawy. 16, 3–14 (1936).

(Poln. mit engl. Zusammenf.) zit. nach Hackbarth (loc. cit. Fußnote 3).

<sup>20)</sup> C. Fruwirth: Handbuch der landw. Pflanzenzüchtung, Bd. II, 208–218, Berlin 1922.



darf einen Gewichtsanteil von 0,05% nicht überschreiten. Zade<sup>21)</sup> gibt ein Litergewicht von 590—600 g an.

Das 1000-Korngewicht der Proben von *Papaver Rhoeas* L. schwankte zwischen 0,098 bis 0,135 g. Die Keimfähigkeit wurde bei Wechseltemperatur und Lichtzutritt bestimmt, sie betrug im Durchschnitt 89%.

### Fruchtfolge:

Als Vorfrucht kommen Arten in Frage, die den Boden unkrautfrei und in alter Kraft zurücklassen. Es sind dies besonders stark mit Stallmist gedüngte Hackfrüchte. Aber auch nach Leguminosen kann der Mohn angebaut werden. Nach eigenen Beobachtungen zu urteilen, ist der Mohn nicht nur eine wertvolle Vorfrucht für Wintergetreide, besonders Weizen, sondern auch für viele Heil- und Gewürzpflanzenarten. Da der Mohn über eine reiche Blatentwicklung verfügt, wird eine sehr intensive Beschattung des Bodens herbeigeführt und der Garezustand dadurch gefördert. Sehr wichtig ist es allerdings, daß die vom Mohn geschaffene Schattengare durch sofortiges flaches Schälen der Mohnstoppeln erhalten bleibt.

Müssen Winterraps und Winterrüben wegen Winterschäden im Frühjahr umgebrochen werden, was nach strengen Wintern und nach später Herbstaussaat dieser Winter-Ölfrüchte oftmals der Falls ist, so kann noch mit Erfolg Mohn angebaut werden. Diese Folge ist auch insofern von Bedeutung, als dadurch diese Flächen dem Ölfruchtbau erhalten bleiben. Der Ölfruchtbau ist für die menschliche Ernährung als wichtige Fettquelle von größter Bedeutung, was auch daraus hervorgeht, daß der Ölfruchtbau 1933 im alten Reichsgebiet 5155 ha und 1947 195 500 ha allein in der sowjetischen Besatzungszone Deutschlands umfaßt. Dem Mohn folgen, falls er reichlich gedüngt wird, Getreidearten, anderenfalls möglichst Leguminosen.

### Anbau:

Bei der Bodenbearbeitung ist größte Aufmerksamkeit der Erhaltung der Winterfeuchtigkeit zu widmen. Am besten wird schon vor Eintritt des Winters tief gepflügt. Bei schließendem Boden gibt man im Frühjahr noch eine flache Furche, um den Boden gartenmäßig vorbereiten zu können. Hinsichtlich der Methoden des Mohnanbaues sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen dem Anbau von Samen-, bzw. Öl- oder Opiummohn nachzuweisen. Über Fragen des Mohnanbaus zur Samengewinnung wird in der landwirtschaftlichen Literatur<sup>Anm.)</sup> laufend ausführlich berichtet. Es kann hier nicht näher auf diese Versuche eingegangen werden. Grundsätzliches des Anbaues soll erörtert werden.

Die Aussaat erfolgt frühzeitig, und zwar im März/April möglichst nicht nach dem 20. April. Das Keimtemperaturminimum beträgt nach Zade 3 bis 4°. In Leipzig-Probstheida wird der Mohn An-

<sup>21)</sup> A. Zade: Pflanzenbaulehre f. Landwirte, S. 235, Berlin 1933.

Anmerkung: Eine neuzeitliche ausführliche Darstellung des gesamten Ölfruchtbaues findet sich in dem Werk von J. Hackbarth „Die Ölpflanzen Mitteleuropas“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart 1944, dem wir wertvolle Hinweise entnehmen.

fang April ausgesät. Mohn ist nur wenig frostempfindlich, erst bei  $-5$  bis  $-6^{\circ}$  treten Schädigungen ein. In wärmeren Ländern wird der Mohn hin und wieder überwintert angebaut. Die Aussaat fällt mit der des Sommergetreides zusammen. Zur Herbstaussaat kann unter deutschen Verhältnissen nicht geraten werden, ehe nicht völlig winterfeste Sorten vorhanden sind; auch bestehen Bedenken, daß zu starke Winterfeuchtigkeit den Pflanzen schaden kann, da der Mohn etwas nässeempfindlich ist. Für den Anbau von Körnermohn empfiehlt sich eine Standweite von 25 bis 40 cm. Beim Anbau von Opiummohn können weitere Standweiten (30 bis 50 cm) in Frage kommen. Beim Mohn-



**Abbildung 3:** Blühendes Mohnfeld.

Aufnahme: E. F. Heeger, Bildarchiv des Sortenamtes, Zweigstelle Leipzig.

anbau zur Samengewinnung wähle man keine allzuweiten Standweiten, da sich sonst die Pflanzen zu stark verzweigen und ungleichmäßig reifen. Der Standraum richtet sich auch mit nach der anzubauenden Sorte. Auch hier gibt es Elastizitätsgrenzen. Die Aussaatmenge ist verschieden und schwankt bei Drillsaat zwischen 3 und 5 kg, bei Breitsaat zwischen 6 und 8 kg/ha. Bei unseren Versuchen in Leipzig-Probstheida betrug die Aussaatmenge bei einer Standweite von 40 cm 4 kg/ha. Die Saattiefe sollte etwa  $\frac{3}{4}$  cm betragen. Nach der Saat, bei welcher die Verwendung von Druckrollen zweckmäßig sein kann, wird mit der leichten Saategge der Boden vorsichtig übergelöst. Die Samen können, wenn es die Bodenverhältnisse gestatten, auch mit einer Cambridge- oder Ringelwalze angedrückt werden. Die Keimdauer beläuft sich auf 10 bis 14 Tage. Wenn die Pflanzen dann das dritte oder vierte Blatt (Fingerlänge) gebildet haben, so erfolgt das Verhacken und Vereinzeln auf 8 bis 15 bzw. etwa auch 18 cm. Diese Arbeiten müssen rechtzeitig erfolgen, da zu weit entwickelter Mohn leicht beschädigt wird. Ein verspätetes Verziehen des Mohns ist mit Ertragsverlusten verbunden. Beim Vereinzeln auf eine Pflanze wird eine Bestandsdichte von 25 bis 30 Pflanzen je  $m^2$  als am günstig-

sten angesehen. Aus Gründen der Arbeitersparnis erfolgt hin und wieder auch Dünnsaat, wobei sich eine Aussaatmenge von 1,5 bis 2 kg/ha bewährt hat. Die Pflanzen werden dann nicht verhackt und nicht vereinzelt.

Der Mohn kann als Reiffrucht, aber auch als Mischfrucht mit Möhren als Untersaat in der oben beschriebenen Weise angebaut werden. Wir bauten so z. B. mit gutem Erfolg feldmäßig Speise- und Futtermöhren als Hauptfrucht an und vermengten das Saatgut je nach Keimfähigkeit mit etwa 3—5% Mohnsamen. Diese Anbaumethode kann für die Gewinnung von Mohnsamen bei stärkerem Möhrenanbau empfohlen werden. In der Pfalz werden unter Mohn noch Kleearten gesät, in einigen Gegenden auch Weberkarden. Auch kann man den Mohn dünn zwischen Futterrüben und Kartoffeln säen, wie er auch nicht selten in Wechselreihen mit Gemüse angebaut wird. Auch als Überfrucht zu Kümmel kann Mohn mit gutem Erfolg angebaut werden. Der Mohn räumt frühzeitig das Feld, so daß der Kümmel noch genügend Zeit zur Herbstentwicklung hat. Klitsch<sup>22)</sup> führt einige Ertragszahlen aus seinen Versuchen an:

dz/ha Mohn	1937: 10,68	1940 Versuch 1: 17,98	1940 Versuch 2: 12,22
dz/ha Kümmel	1938: 6,40	1941: 16,32	1941: 17,90

Die Kümmelerträge lassen erkennen, daß der Mohn eine sehr gute Überfrucht ist. Auch die Mohnerträge sind recht gut.

Der Mohn hat einen hohen Pflegebedarf. Jede Krustenbildung ist durch Hacken zu verhindern und aufkommendes Unkraut zu bekämpfen. Eine Unkrautbekämpfung mit chemischen Mitteln empfiehlt sich nicht, da die Mohnpflanzen empfindlich sind. Grundsatz muß sein, nur bei trockenem Boden und Wetter zu hacken, weil sonst die Pflanzen leicht beschädigt werden.

### Düngung:

Stalldünger soll möglichst nicht unmittelbar zum Mohn gegeben werden, es sei denn, daß er nach Getreide oder einer anderen unge düngten Kulturart angebaut wird. Der Dünger muß gut verrottet sein. 150—250 dz/ha genügen. Der Stalldünger muß noch im Herbst eingepflügt werden. Gründüngung ist ebenfalls vor Winter unterzubringen. Verabreichung von Jauche ist auch von Vorteil. Kompostdüngung kann ebenfalls erfolgen. Durch gut bemessene Handelsdüngergaben werden Standfestigkeit, Öl- und Opiumertrag sowie Morphingehalt nicht gefährdet, wohl aber durch einseitige Stickstoffüberdüngung. Wie Versuche von Klitsch<sup>23)</sup> deutlich zeigten, reagierte der Mohn auf eine gute Versorgung mit Kali durch Mehrerträge. Auf schweren, kaliarmen Böden konnten durch Kalidüngung Ertragssteigerungen bis zu 37% erzielt werden. Es empfiehlt sich, Kaliumsulfat zu verwenden, 2 dz/ha dürften im allgemeinen genügen.

<sup>22)</sup> Klitsch: Steigerung der Erzeugung durch Mohnanbau. Mitt. Landw. 54, 1080—1082 (1939).

<sup>23)</sup> derselbe: Neue Erfahrungen im Mohnanbau. Mitt. Landw. 57, 30 u. 49—50 (1942).



Bei fehlender Stallmistdüngung bedarf die Gabe noch einer Erhöhung. Nach Roemer<sup>24)</sup> soll die Verabreichung der Kalidüngemittel und auch der Phosphorsäure mindestens 3 Wochen vor der Aussaat erfolgen, da der Mohn im Keimlingsstadium empfindlich für höhere Salzkonzentration im Boden ist. Gericke<sup>25)</sup> wies nach, daß bei Düngung mit Phosphorsäure zusätzlich zur Kali- und Stickstoffdüngung eine Ertragssteigerung um rund 30 % erfolgte, und zwar im Samen- als auch im Ölertrag. Da aus den Versuchen von Gericke der Einfluß der Düngung auf Ertrag und Ölgehalt besonders deutlich hervorgeht, führen wir die von ihm erzielten Werte nachfolgend an:

Tabelle 3.

	Kornertrag		Ölertrag	
	dz/ha	relativ	dz/ha	relativ
Versuchsserie 1				
Ungedüngt. . . . .	8,48	92	3,66	93
KN . . . . .	9,20	100	3,94	100
KN + 10 dz/ha Thomasphosphat . . .	12,38	134	5,26	133
Versuchsserie 2				
Ungedüngt . . . . .	10,1	68	4,34	70
KN . . . . .	14,9	100	6,21	100
KN + 80 kg/ha P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> . . . . .	19,3	130	8,07	130

Da der Phosphorsäurebedarf des Mohns hoch ist, empfiehlt es sich, mindestens 4 dz/ha eines Phosphorsäuredüngemittels zu verabreichen. Auch die Stickstoffdüngung darf nicht vernachlässigt werden. Mit Gaben von 3—4 dz/ha dürfte auszukommen sein, wenn Stalldünger zum Mohn eingebracht wurde. Der Stickstoff sollte in zwei Gaben verabreicht werden. Eigene Versuche zeigten, daß die höchste Opiumernte bei einer mineralischen Volldüngung erzielt wurde. Der Morphingehalt des Opiums wurde durch die Düngung ebenfalls etwas beeinflusst. Der höchste Morphingehalt wurde durch Volldüngung und besonders reichliche Stickstoffdüngung erreicht<sup>26)</sup>.

## Ernte:

### a) Opiumernte.

Um den geeigneten Zeitpunkt für das Ritzen der Kapseln feststellen zu können, haben wir eine Anzahl Versuche durchgeführt und festgestellt, daß das Ritzen je nach Sorte etwa 8 bis 10 Tage nach dem Abfallen der Blütenblätter erfolgen muß<sup>27)</sup>. Die einzelnen Sorten müssen also je nach der Blühzeit zu verschiedenen Zeiten geritzt werden. Um die Schnittrife für die Opiumgewinnung etwas näher zu

<sup>24)</sup> F. Roemer: Vierzehnjährige Erfahrungen im Mohnanbau. Mitt. Landw. 57, 154—155 (1942).

<sup>25)</sup> S. Gericke: Die Phosphorsäuredüngung der Ölfrüchte. Die Phosphorsäure 10, 150—184 (1941).

<sup>26)</sup> loc. cit. (Fußnote 7).

<sup>27)</sup> loc. cit. (Fußnote 7).

charakterisieren, sei erwähnt, daß die Kapseln beim Fingerdruck nicht mehr nachgeben dürfen. Versuche ergaben keine auffallenden Unterschiede hinsichtlich des Morphingehaltes zwischen vormittags und abends geritzten Kapseln. Weiter haben wir beobachtet, daß mit zunehmender Reife der Opiumertrag und die Morphinausbeute abnehmen und somit im reziproken Verhältnis zum Ölgehalt stehen, der nach Fruwirth<sup>28)</sup> mit fortschreitender Reife zunimmt. Tischler<sup>29)</sup> teilt mit, daß nach Hager bei trockenen Kapseln der 7fache Morphingehalt gegenüber den frischen zu erwarten ist. Über die Frage,



**Abbildung 4:** Mohnanbauversuch zur Opiumgewinnung auf dem Versuchsfeld des Sortenamtes, Zweigstelle Leipzig. Ritzen der Kapseln.

Aufnahme: E. F. Heeger, Bildarchiv des Sortenamtes, Zweigstelle Leipzig.

ob der Morphingehalt der Mohnkapseln bei der Reife zu- oder abnimmt, sind in der Literatur verschiedene Ansichten geäußert worden. Nähere Angaben finden sich im II. Teil „Inhaltsstoffe“ unter B. Metyapa<sup>30)</sup> untersuchte die Abnahme des Alkaloidgehaltes von Pflanzenteilen beim Trocknungsprozeß, und zwar von *Hyoscyamus*, *Datura*, *Belladonna*, *Nicotiana* und *Conium*. Ohne Ausnahme wurde beim Trocknen eine allerdings sehr wechselnde Abnahme des Alkaloid-

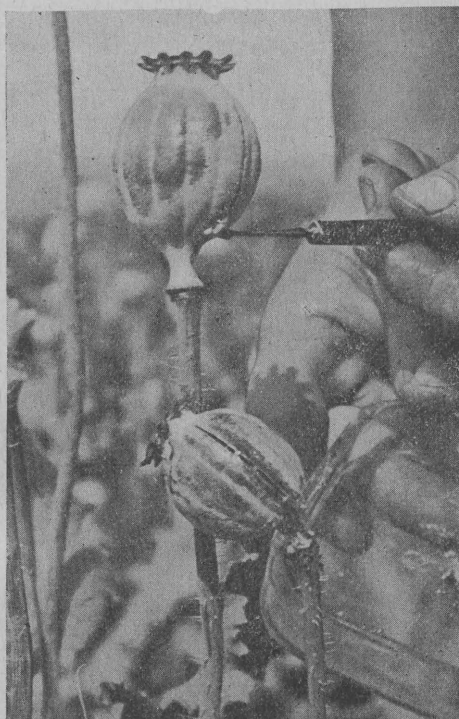
<sup>28)</sup> C. Fruwirth: Saatfelderanerkennung bei Mohn und bei Raps. Z. f. Pflanzenzüchtung, 5, 260—262 (1917).

<sup>29)</sup> Tischler: Kasuistische Betrachtung über Mohnkapseln. Münch. Med. Wschr., 53, 1462—1464 (1906).

<sup>30)</sup> H. Metyapa: Über die Abnahme des Alkaloidgehaltes in Pflanzenteilen beim Trocknungsprozeß, Pharmazia (russ.) 6, 226 (1926).

gehalten beobachtet. Beim Mohn scheinen die Verhältnisse ähnlich zu liegen.

Nach unseren Erfahrungen erwies sich folgende Technik des Ritzens als vorteilhaft. Die Kapsel wird mit der linken Hand festgehalten und mit der rechten ungefähr in der Mitte sehr vorsichtig angeritzt. Der Schnitt wird um die ganze Kapsel geführt, doch nicht so, daß die Enden zusammentreffen. Je Kapsel können gleichzeitig



**Abbildung 5:** Senkrecht angeritzte Kapsel mit frischem Opiumtropfen.  
Aufnahme: E. F. Heeger, Bildarchiv  
des Sortenamtes, Zweigstelle Leipzig.

in einem Abstand von 3—5 mm drei Schnitte ausgeführt werden. Man benutzt hierzu sehr scharfe Messer. Besonders Rasierklingen eignen sich gut. Drei Rasierklingen können mit Zwischenlagen mittels Flügelschrauben zu einem Arbeitsgerät zusammengefügt werden. Die Verwundung der Kapseln soll nur einmal erfolgen. Die Kapselwände, die je nach der Sorte verschieden stark sind, dürfen keinesfalls durchschnitten, sondern nur ganz leicht angeritzt werden, da andernfalls der Saft ins Innere abfließt. Der austretende Milchsaft ist an den Kapseln zu belassen. Unsachgemäßes Ritzen hat geringen Opiumertrag zur Folge und wirkt sich nachteilig auf den Samenertrag und Ölgehalt aus.

Den Einfluß des Ritzens auf Samenertrag und Öl-

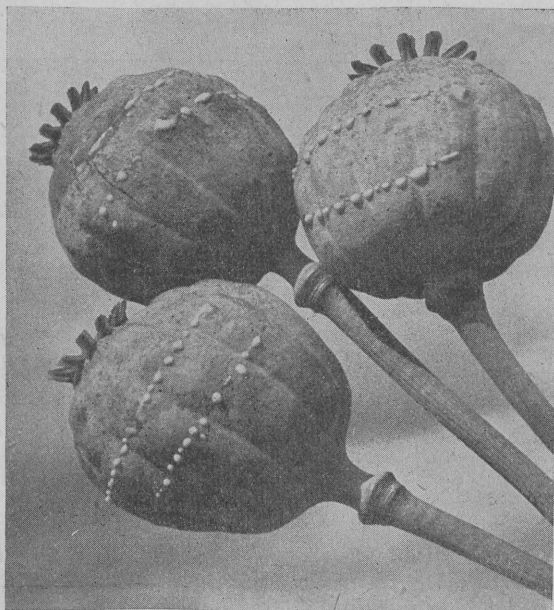


gehalten können wir vorläufig erst nach einjährigen Versuchsergebnissen, und zwar aus dem Jahre 1946, beurteilen. Züchtersaatgut stand uns 1946 noch nicht wieder zur Verfügung, so daß wir erste Absaat verwenden mußten. In nachstehenden Tabellen haben wir die 1946 von uns ermittelten Werte zusammengestellt, und es geht aus ihnen hervor, daß sich das Ritzen im großen und ganzen mehr oder weniger ertragsmindernd auf den Samen- und somit auch Ölertrag je Flächeneinheit auswirkt, aber nicht auf die Höhe des Ölgehaltes der Samen. Es scheinen aber auch hier innerhalb der Sorten individuelle Unterschiede vorzuliegen, denn das Ritzen hat sich keinesfalls einheitlich bei allen untersuchten Sorten ausgewirkt. Wir stellten bei unseren vergleichenden Untersuchungen in einzelnen Fällen keine Mindererträge trotz Ritzens der Kapseln fest. Die Samenertragsminderung nach erfolgtem Ritzen ist wahrscheinlich auf ernährungsphysiologische Störungen während der Samenausbildung zurückzuführen, die durch das Verletzen der Kapseln hervorgerufen werden können. Je nach der morphologisch-anatomischen Beschaffenheit der Pflanze, und zwar besonders der Kapseln, scheinen sie aber verschieden zu verlaufen, wobei auch physiologische Sorteneigenschaften berücksichtigt werden müssen. Die Sorte „Strubes blausamiger Schließmohn“ hatte im Versuchsjahr 1946 bei unseren auf dem Versuchsfeld des Sortenamtes in Leipzig-Probstheida durchgeführten Versuchen die größten (vorwiegend kugelförmigen) und somit für das Ritzen geeignetsten Kapseln von allen untersuchten Mohnsorten und lieferte den höchsten Opium- und Morphinertrag. Bei dieser Sorte wirkte sich das Ritzen auf die Gesamtparzelle nicht ertragsmindernd aus. Nach unseren Untersuchungen, die wir in den Jahren 1936—1938 und 1946 ausführten, zu urteilen, scheint sich die spätreife Sorte „Strubes blausamiger Schließmohn“ für die Ölgewinnung und speziell auch für pharmazeutische Zwecke sehr zu eignen. Ihr Anbau kommt besonders für beste Lagen und Böden in Frage.

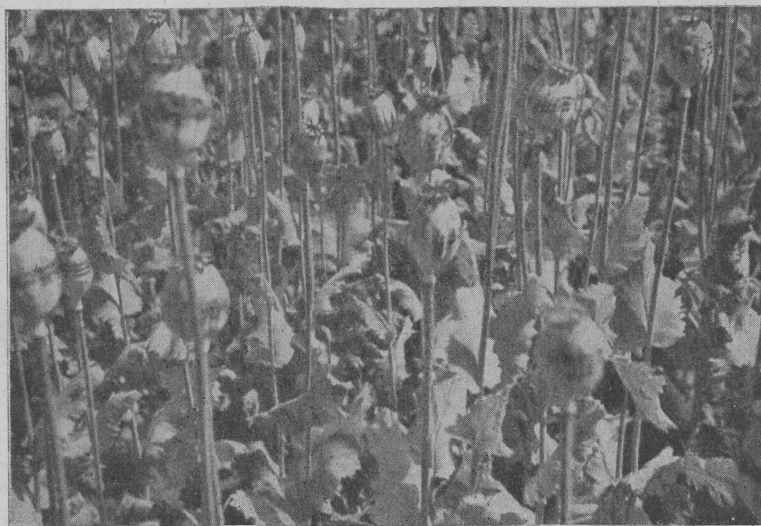
Bemerkt sei noch, daß die von uns im Jahre 1946 erzielten Opiummengen von je 32 m<sup>2</sup> großen Versuchsflächen je Sorte keine vergleichenden Ertragsschlüsse je Flächeneinheit zulassen. Der gesamte Mohnbestand hatte in diesem Jahre sehr unter der herrschenden Frühjahrstrockenheit, unter späterem Hagelschlag und teilweiser Überschwemmung gelitten, so daß Wuchs und Bestandsdichte bei den untersuchten Sorten nicht einheitlich waren, auch wurde der Versuch nicht mit Wiederholungen angelegt. Die Versuche werden aber in größerem Flächenausmaß (Feldversuche) fortgesetzt, und es ist zu hoffen, daß dann auch hier auf Grund mehrjähriger Versuche unter besonderer Berücksichtigung der Samenausbildung völlige Klarheit hinsichtlich des Einflusses des sachgemäßen Ritzens auf den Samen- und Ölertrag erzielt werden kann.

Eingeleitete physikalische und keimungsphysiologische Untersuchungen mit dem Samen der Ernte 1946 konnten noch nicht abgeschlossen werden und blieben daher im Rahmen dieser vorläufigen Mitteilung unberücksichtigt.

Wir können aus unseren Versuchen aber jetzt schon folgern, daß bei einem sachgemäßen Mohnanbau mit richtiger Sortenwahl unter



**Abbildung 6:** Waagrecht angeritzte Mohnkapseln kurz nach dem Ritzen.  
Bildarchiv des Verlages Dr. Werner Saenger, Berlin.



**Abbildung 7:** Waagrecht angeritzte Mohnkapseln nach der Opiumernte.  
Aufnahme: E. F. Heeger, Bildarchiv des Sortenamtes, Zweigstelle Leipzig.

Tabelle 4

## Untersuchungen über den Einfluß des Ritzens auf

Sortenname	Zahl   Größe <sup>1)</sup> der untersuchten Kapseln		Samengewicht der unge-   ge- ritzten   ritzten Kapseln		Samen- minder-   mehr- ertrag   ertrag infolge   trotz Ritzens	
			g	g	%	%
Eckendorfer	12	m — g	18,6	14,0	24,7	—
blausamiger	20	m	21,3	16,8	21,1	—
Schließmohn	12	k	6,4	5,5	14,1	—
Mahndorfer	18	g	57,5	44,5	22,6	—
blausamiger	86	m — g	202,0	140,0	30,7	—
Schließmohn	64	m	105,0	85,0	19,0	—
	49	k	33,2	61,0	—	83,7
Peragis	8	g	20,0	40,5	—	102,5
blausamiger	152	m — g	311,0	285,0	8,4	—
Schließmohn	168	m	234,0	210,0	10,3	—
	150	k	93,0	85,0	8,6	—
Strubes	45	g	169,0	157,0	7,1	—
blausamiger	59	m — g	192,0	197,0	—	2,6
Schließmohn	104	m	211,0	231,0	—	9,5
	49	k	61,0	67,0	—	9,8
Erbachshofer	54	m — g	100,0	80,0	20,0	—
Blaumohn	76	m	107,0	110,0	—	2,8
	44	k	33,0	28,0	15,2	—

Anm. zu Tabelle 4.

\*) Bei der Durchführung der Versuche im Jahre 1946 unterstützten uns in besonders dankenswerter Weise die Ldw. techn. Assistentin J. Nothdurft vom Sortenamt, Zweigstelle für Heil-, Gewürz- und Duftpflanzen, Leipzig, und Apotheker F. Wolf vom Pharmazeutischen Institut der Universität Leipzig.



# Samenertrag und Ölgehalt im Versuchsjahr 1946

Samen-		Ölgehalt der Samen <sup>2)</sup>		Ertrag <sup>3)</sup> an Opium g	Morphin- gehalt <sup>4)</sup> %	Morphin- menge im Gesamtopium g
minder- ertrag der Parzellen n. erfolgtem Ritzen %	mehr- ertrag der Parzellen n. erfolgtem Ritzen %	unge- ritzter Kapseln %	ge- ritzter Kapseln %			
21,6	—	40,10	40,05	0,788	20,2	0,158
16,9	—	43,85	43,90	4,165	17,0	0,708
5,7	—	39,90	39,75	8,681	20,9	1,814
—	3,0	44,60	44,55	16,792	17,3	2,905
9,2	—	39,70	39,70	2,885	17,3	0,500

1) Die Kapselgröße entspricht dem Sortentyp. Außerdem wurden Mes-  
sungen an den Kapseln vorgenommen (siehe Tabelle 5).

Die Größenbezeichnungen bedeuten: g = groß, m = mittelgroß, k =  
klein.

Von jeder Parzelle wurde die gleiche Zahl an Kapseln geritzt und unge-  
ritzter untersucht.

Anmerkungen 2 bis 4 siehe S. 256.

Tabelle 5

## Durchschnittliche Größe der 1946 untersuchten Mohnkapseln

Sortenname	Kapsel- größe	geritzt		ungeritzt	
		Kapsel- höhe	Kapsel- umfang	Kapsel- höhe	Kapsel- umfang
		cm	cm	cm	cm
Eckendorfer	m — g	4,0	10,2	3,5	10,0
blausamiger	m	3,7	8,7	3,7	8,0
Schließmohn	k	3,2	6,2	2,5	7,0
Mahndorfer	g	4,4	10,5	4,3	10,2
blausamiger	m — g	3,8	9,0	3,1	9,0
Schließmohn	m	4,0	8,8	3,5	8,5
	k	3,0	7,0	2,4	6,9
Peragis	g	4,5	11,5	4,0	9,4
blausamiger	m — g	4,0	9,0	4,0	8,6
Schließmohn	m	4,0	8,0	3,8	8,0
	k	3,0	6,5	2,9	6,0
Strubes	g	5,5	14,1	5,5	13,5
blausamiger	m — g	5,0	11,5	4,0	11,5
Schließmohn	m	4,1	10,9	4,0	10,4
	k	3,0	8,0	2,9	7,8
Erbachshofer	m — g	4,4	9,3	3,7	8,7
Blaumohn	m	3,4	7,7	3,3	7,8
	k	3,0	6,7	2,5	6,5

<sup>2)</sup> Die Bestimmung des fetten Öles erfolgte durch Extraktion mit Petrol-äther.

<sup>3)</sup> Die Werte beziehen sich auf das bei 100° getrocknete Opium aus allen geritzten Kapseln der Parzelle.

<sup>4)</sup> Die Morphinbestimmungen wurden nach der Methode des DAB. 6 vorgenommen, lediglich bei der Sorte „Eckendorfer blausamiger Schließmohn“ wurde das Halbmikroverfahren von Bauer und Hildebrandt benutzt, da von dieser Sorte das Material für die Bestimmung nach dem DAB. 6 nicht ausreichte. Von der Probe „Erbachshofer Blaumohn“ konnte nur die halbe Menge der vom DAB. 6 vorgeschriebenen Einwaage verwendet werden.

besonderer Berücksichtigung eines rechtzeitigen, geübten und sehr sorgfältigen Ritzens der Kapseln Samenmindererträge und Ölverluste wohl vermieden werden können. Von großer Wichtigkeit ist auch eine rechtzeitige Mohnernte, damit bei den geritzten Kapseln infolge Aufplatzens keine Samenverluste eintreten.

Das Einsammeln des Opiums hat tunlichst am Tage nach dem Ritzen, also spätestens nach 24 Stunden, zu erfolgen. In den Opiumproduktionsländern werden die Kapseln meist bei Sonnenuntergang geritzt. Der Milchsaft trocknet dann über Nacht ein, und bereits vor Sonnenaufgang wird das Opium gesammelt, um zu vermeiden, daß es unter dem Einfluß des Sonnenlichts eine dunklere Farbe annimmt. Je heller der Opiumkuchen ist, um so höher beläuft sich sein Handelswert. Der an der Luft bräunlich gewordene, stark verdickte Milchsaft wird abgeschabt und zu Kuchen geformt. Die sogenannten Opiumkuchen werden in Mohn-, Feigen- oder Weinblätter eingewickelt und häufig mit Rumexfrüchten bestreut und getrocknet. Das DAB. 6 (S. 499) gibt folgende Beschreibung des Opiums: „Opium kommt in Form verschieden großer, rundlicher, mehr oder weniger abgeplatteter, in Mohnblätter gehüllter, meist mit den Früchten einer Rumex-Art bestreuter Stücke in den Handel. Die zuweilen mit helleren Körnern durchsetzten Stücke sind innen dunkelbraun und in frischem Zustand weich und zähe; mit der Zeit werden sie durch Austrocknen hart und spröde und brechen dann uneben.

Opium riecht eigenartig, betäubend und schmeckt stark bitter und etwas scharf.

Opium läßt neben strukturlosen Massen geringe Mengen von Bruchstücken der Mohnblätter und der Epidermis der Mohnfrüchte erkennen, die aus fünf- bis sechseckigen Zellen mit stark verdickten Wänden besteht und hin und wieder Spaltöffnungen zeigt.“

Die mit der Ernte des Opiums beschäftigten Arbeiter sind auf die Giftigkeit desselben hinzuweisen. Opium-Vergiftungen sind nach O. Gessner<sup>31)</sup> durch häufig wiederholte Magenspülungen mit 1/2- bis 1prozentiger Kaliumpermanganatlösung, Verabreichung von Tierkohle, am besten durch Duodenalsonde durch den Darm zu behandeln. Symptomatisch ist das Hauptaugenmerk auf die Atmung zu richten: Hautreize, stundenlang fortgesetzte künstliche Atmung, Sauerstoff. Als Belebungsmittel kommen zur Not Kaffee, besser Koffeininjektionen, Kampferpräparate, insbesondere Atropin, bisher als Antidotum Morphini angesehen, in Frage, da Atropin zentral überall erregend wirkt, wo Morphin lähmt. Neuerdings wird der Wert des Atropins in Zweifel gezogen und dafür Adrenalin empfohlen, das auch die Kreislaufschädigung zu bessern vermag.

#### **Gesetzliche Bestimmungen.**

Jede unerlaubte Gewinnung von Rohopium ist strafbar. § 10 (1) des Gesetzes über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Opiumgesetz) besagt u. a., daß derjenige bestraft wird, der Opium gewinnt. Nach den

<sup>31)</sup> zit. nach L. Kroeber: Zur Frage der Opiumgewinnung und Morphinerzeugung in Deutschland. Pharmazie 1, 314 (1946) bzw. Arzneipflanzen-Umschau, 2, 107—111 (1946).



Ausführungsbestimmungen beginnt die Gewinnung mit dem Ritzen der Mohnkapseln und der Abnahme des Milchsafte. Die Gewinnung darf nur mit Genehmigung und unter Aufsicht der Gesundheitsämter erfolgen<sup>32)</sup>.

**b) Kapselernte.**

Die Mohnkapseln werden im noch grünen Zustand eingesammelt. Auch die hiermit beschäftigten Arbeiter sind darauf hinzuweisen, daß die Kapseln giftig sind.

**c) Samenernte.**

Der Mohn reift je nach Sorte verschieden, im allgemeinen Ende Juli/Mitte August, mitunter noch später (September). Die Blätter fangen an zu vergilben, und die Kapseln verfärben sich. Sobald dann der



**Abbildung 8:** Reifes Mohnfeld.

Bildarchiv des Verlages Dr. Werner Saenger, Berlin.

Samen in den Kapseln beim Schütteln raschelt, ist er reif, so daß der Mohn geschnitten werden kann. Da die Samen beim Schließmohn nicht ausfallen können, ist jede vorzeitige Ernte zu vermeiden, da sonst leicht Schrumpfkörner gebildet werden, die für die Ölgewinnung unerwünscht sind. Die Ernte kann mit der Sense oder auch dem Binder erfolgen. Der Mohn ist sehr dem Vogelfraß ausgesetzt.

Von den bestehenden Erntemethoden zur Gewinnung von Mohnsamen werden nachstehend an Hand von Merkblättern der Mohnabfälle verarbeitenden Industrie diejenigen aufgeführt, die sich für die Erfassung der leeren Kapseln als wertvollen Rohstoff eignen.

**I. Erntemethode bei Klein-Anbau und Zwischenfrucht.**

Die Kapseln werden auf dem Felde durch Handauslese abgebrochen oder abgeschnitten. Das Mohnfeld wird an mehreren Tagen begangen,

<sup>32)</sup> Merkblatt über die Gewinnung von Rohopium. Herausgeg. von der Dt. Zentralverw. f. d. Gesundheitswesen in Zusammenarbeit mit der Dt. Verw. für Land- und Forstwirtschaft in der sowjetischen Besatzungszone. Pharmazie 1, 127 bzw. Arzneipflanzen-Umschau 2, 33—34 (1946).

und es werden jeweils die reifen Kapseln geerntet. Nach den Erfahrungen von Roemer<sup>33)</sup> pflücken 16—20 Leute je Tag 1 ha. Die Kapseln werden in der Scheune oder im Speicher in dünner Lage zum Nachtrocknen ausgebreitet. In der arbeitsschwachen Zeit werden die Kapseln mit Hilfe von Messern oder der Rübenmühle zerkleinert und die Mohnsamen gewonnen. Die entleerten Kapseln bzw. Kapselteile werden weiterhin trocken gelagert bis zur Ablieferung an die zuständige Aufkaufstelle.

## II. Erntemethoden für größere Anbauflächen.

Die Erntemethoden richten sich nach den örtlichen Verhältnissen, der Witterung und den vorhandenen Lagerräumen. Folgende Hinweise können gegeben werden:

- a) Man bricht oder schneidet die Kapseln auf dem Felde (wie oben für kleine Anbauflächen und Zwischenfrucht beschrieben) und bringt nur die Kapseln in die Scheune ein. Voraussetzung ist jedoch, daß genügend Lagerräume vorhanden sind, denn die Kapseln müssen in dünner Lage ausgebreitet werden, damit sie noch nachtrocknen. In der arbeitsschwachen Zeit werden die Kapseln durch die Dreschmaschine geschickt und nach ihrer Entleerung abgeliefert.
- b) Man kann auch die ganzen Mohnpflanzen mähen bzw. sicheln. Die Mohnpflanzen werden zu Garben gebunden und aufgestellt. Nachdem die Garben auf dem Felde nachgetrocknet sind, schneidet oder bricht man die Kapseln ab und bringt sie in die Scheune ein. Es ist zweckmäßig, die Kapseln in dünner Lage auszubreiten. Sie können dann jederzeit ausgedroschen werden. Die leeren Kapseln werden abgeliefert.
- c) Sind die obigen Methoden nicht durchführbar, so mäht oder sichelt man die ganzen Mohnpflanzen, bindet sie zu Garben und läßt sie auf dem Felde nachtrocknen. Die Garben werden später in die Scheune eingebracht. In der arbeitsschwachen Zeit wird gedroschen. Man drischt aber nicht die ganzen Mohnpflanzen, sondern nur die Kapseln. Zu diesem Zweck werden die Kapseln einige Tage vor dem Dreschen von den Garben abgeschnitten; hierzu bedient man sich eines einfachen Stroh- oder Krautschneiders oder einer Gartenschere. Man kann die Kapseln auch mit der Hand abbrechen. Um das Abschneiden oder Abbrechen zu erleichtern, empfiehlt es sich, die Garben möglichst hoch zu binden. Der an den Kapseln verbleibende Stengelteil soll möglichst nur 3 cm betragen, er soll aber nicht länger als 20 cm sein. Der Druschabgang, bestehend aus zerkleinerten Kapseln und kleinen Stengelanteilen, wird an die zuständige Aufkaufstelle abgeliefert.

### d) Blatternte.

Die Blätter werden während der Blütezeit gesammelt. Es dürfen immer nur von jeder Pflanze einige gesunde Blätter geerntet werden.

<sup>33)</sup> loc. cit. (Fußnote 24).

## Erträge:

Der Opiumertrag ist sehr unterschiedlich. Im Schrifttum werden Erträge bis über 6 kg/ha lufttrockenes Rohopium angegeben. Die Ertragsmengen sind auch stark abhängig von der Zahl der angeritzten Kapseln sowie der Zahl der Einschnitte. Bei eigenen, auf dem Versuchsfelde des Sortenamtes in Leipzig-Probsteida durchgeführten Versuchen, erzielten wir von 100 Mohnkapseln blausamiger Sorten 0,688 bis 3,02 g lufttrockenes Opium<sup>34)</sup>.

1946 erfolgte eine versuchsweise Nebennutzung der Mohnkulturen der Groß-Rosenburger Feldmark durch Apotheker H. Berger<sup>35)</sup>. Nach dem Versuchsbericht von Berger ergaben 100 Pflanzen 3 g lufttrockenes Opium. Der Morphingehalt, gewichtsanalytisch nach dem abgekürzten Helfenberger Verfahren bestimmt, betrug 15,5% bei einem Wassergehalt des Opiums von 4%. Damit wurde auch von Berger der Nachweis erbracht, daß deutsche Mohnsorten ein Opium von hoher Qualität liefern, das dem ausländischen Opium zumindest gleichwertig, ja manchen Provenienzen sogar überlegen ist. Die wirtschaftliche Opiumgewinnung ist, nach dem Bericht von Berger zu urteilen, bei sachgemäßer Nebennutzung der Mohnbestände möglich.

Der Ertrag an frischen Kapseln schwankt zwischen 40 bis 60 dz/ha. Der Anfall getrockneter leerer Mohnkapseln wird etwa auf die Hälfte der Samenerträge geschätzt. Er ist je nach Sorte verschieden. Die Samenerträge betragen bei Reinsaat unter Anbaubedingungen, die dem Mohn zusagen, 10–18 dz/ha, in selteneren Fällen sogar bis 20 und mehr dz/ha. Bei Mischsaat mit Möhren liegen die Erträge niedriger. Welche Erträge sich im Mischanbau erzielen lassen, geht aus Versuchsergebnissen von Klitsch<sup>36)</sup> hervor, die wir nachstehend mitteilen:

Tabelle 6.

	Mohn dz/ha	Möhren dz/ha
Mohn, Reinsaat . . . . .	17,57	—
Mohn und Möhren, Reihen getrennt . . . . .	16,17	415,80
Mohn und Möhren, Mischsaat . . . . .	15,64	329,40
Möhren, Reinsaat . . . . .	—	666,00

Ertragsergebnisse für die Blätter liegen in der Literatur nicht vor. Die Blätter werden im Drogenhandel auch nur seltener gefragt. Der Strohanfall schwankt zwischen 18–25 (—45) dz/ha. Das Stroh kann für industrielle Zwecke (Zellulose-Herstellung) und als Heizmaterial Verwendung finden, Futterwert besitzt es nicht, und auch als Streumaterial läßt es sich kaum verwenden.

<sup>34)</sup> loc. cit. (Fußnote 7).

<sup>35)</sup> H. Berger: Bericht über einen Versuch der Rohopiumgewinnung. Pharmazie 1, 319 (1946) bzw. Arzneipflanzen-Umschau 2, 112 (1946).

<sup>36)</sup> loc. cit. (Fußnote 23).



## **Trocknung:**

Das Opium trocknet bereits an der Luft und kann nachgetrocknet werden. Die grünen Kapseln müssen der Länge nach halbiert und von den Samen befreit werden. Sie werden dann künstlich getrocknet. Bei künstlicher Trocknung soll mit mäßiger Temperatur begonnen und nicht über 70° hinaus gegangen werden. Für die Samengewinnung wird der Mohn gemäht und wie die Halmfrüchte in Garben gebunden und in Hocken auf dem Felde zum Trocknen aufgestellt. Dieses Ernteverfahren ist nur beim Schließmohn möglich. Schüttmohn muß ausgeraut und besonders sorgfältig behandelt werden, da anderenfalls Samenverluste eintreten. Die Blätter werden am besten natürlich oder auch bei 35° künstlich getrocknet.

Nach dem Drusch wird der Mohnsamen auf einem luftigen Boden anfangs dünn aufgeschüttet (20 bis 30 cm hoch) und wiederholt umgeschaufelt. Bei längerer Lagerung wird der Samen zunächst nicht vollständig gereinigt, weil die Kapsel- und Strohteile zur Lüftung beitragen. Die Samen werden leicht ranzig.

## **Mechanisierte Opiumgewinnung:**

Wie die Ausführungen über die Ernte und den Ertrag an Opium zeigen, ist die Opiumgewinnung sehr mühsam und im allgemeinen nur rentabel, wenn billige Arbeitskräfte zur Verfügung stehen. Es ist deshalb wiederholt versucht worden, die Opiumgewinnung zu mechanisieren, wobei natürlich eine völlig andere Arbeitsweise angewendet werden muß. So ist z. B. vorgeschlagen worden, den Mohnsaft durch einfaches Auspressen der Kapseln unter Zusatz von Wasser oder Alkohol zu gewinnen. Dabei entstehen aber erhebliche Verluste an Alkaloiden. Es hat sich nun gezeigt, daß durch eine Fermentation der zerkleinerten Mohnkapseln unter Zusatz gewisser Bakterien, Schimmelpilze oder Hefen die Alkaloidausbeute beträchtlich steigt. Wie A. Roterme<sup>37)</sup> beobachtet hat, verläuft die Fermentation im sauren Medium besonders günstig. Auf die Erklärungen, die Roterme für seine Beobachtungen gibt, soll nicht eingegangen werden, da sie nicht als gesichert angesehen werden können.

Auf Grund seiner Versuche schlägt Roterme die folgende Arbeitsweise vor:

Die halbreifen Mohnkapseln werden nach der Einsammlung zerkleinert und die Samen abgesiebt. Die abgesiebten Samen, ebenso die Maschine und Siebe, werden mit wenig Wasser abgewaschen, das Waschwasser in einen Gärungsbottich gegossen, wohin auch die zerschnittenen und vom Samen befreiten Mohnkapseln kommen. In den Bottich gießt man so viel (50 bis 60°) warme 1prozentige Schwefelsäurelösung, bis die Kapseln fingerhoch mit der Flüssigkeit bedeckt sind. Bei einer 50° nicht übersteigenden Temperatur setzt man eine Aussaat (5 ccm auf 1500 g) von Bakterien, Schimmelpilzen und Hefe hinzu, mischt die Masse mit einem Holzspatel und überläßt das Ganze 24—48 Stunden der Gärung. Dann neutralisiert man den Inhalt des

<sup>37)</sup> A. Roterme: Pharmaz. Ztg. **79**, 729 (1934). Hier finden sich auch weitere Literaturangaben.

Bottichs mit Kalkmilch, preßt die Mohnkapseln aus, und nach Absetzen des Niederschlages dampft man in besonderen Abdampfpfannen aus emailliertem Eisenblech die geklärte Flüssigkeit bei 40—50° bis zur zähflüssigen Konsistenz ein. So erzielt Extrakt wird stark mit einem Holzspatel durchgemischt und zu kleinen Portionen auf einer Pfanne weiter getrocknet. Das halbtrockene Extrakt wird warm zu einem gleichmäßigen Teig geknetet und in Betonkugeln oder Kuchenformen formiert und schließlich an einer luftigen Stelle getrocknet. So bereitetes Opium enthält 8—10% Morphin und 2—4% andere Alkaloide, hat eine rotbraune Färbung, einen spezifisch-narkotischen Geruch und bitteren Geschmack. Dieses Produkt ist viel billiger als das nach der Methode der Opiumproduktionsländer gewonnene. Man muß recht aufmerksam beobachten, daß die Gärung vollständig durchgeführt wird. Nur bei voller Gärung des Preßsaftes kann man alle Alkaloide erhalten. Die Alkaloidausbeute aus dem Preßsaft nach der Fermentationsmethode soll nach Rotermel viel größer und vorteilhafter sein als beim Ritzen der Mohnkapseln.

Die direkte Gewinnung von Morphin aus Mohnkapseln oder Mohnstroh wird im IV. Teil „Verwendung und Arzneiformen“ unter B. behandelt.

### Krankheiten und Schädlinge:

Die an sich zahlreichen bei der Kulturart Mohn auftretenden Krankheiten und Schädlinge erreichen nach Überwindung des zuerst langsamen Pflanzenwachstums bei richtiger Bestandspflege und Fruchtfolge meist keine größere Bedeutung. Verhältnismäßig häufig wird nur der falsche Meltau *Peronospora arborescens* De By. beobachtet. Der Pilz verursacht ein blasiges Auftreiben der Blätter; bei stärkerem Befall treten Verkrümmungen der Stengel ein. Der Pilz *Cladosporium herbarum* Pers. ruft eine Schwarzfärbung der Kapseln hervor. Auch *Helminthosporium*-Arten können den Mohn befallen. So wird die parasitäre Blattdürre des Mohns durch *Helminthosporium papaveris* Saro. hervorgerufen<sup>38)</sup>. Erwähnt werden muß auch noch die Herzfäule des Mohns, eine wahrscheinlich auf Bormangel zurückzuführende Krankheitserscheinung, an deren Folgen die erkrankten Pflanzen eingehen<sup>39)</sup>. Von tierischen Schädlingen ist der Mohnkapselrüssler, *Ceutorrhynchus macula-alba* Hbst., zu nennen, der seine Eier in die noch unreifen Mohnköpfe ablegt. Seine Larven nähren sich von den Mohnsamen. In gleicher Weise schädigen die Larven der Mohnblütengallmücke, *Perrisia* (*Dasyneura*) *papaveris* Winn. Der Mohnwurzelrüssler, *Stenocarus* (*Coeliodes*) *fuliginosus* Marsh., dessen Maden Fraßschäden an den Wurzeln verursachen, wird meistens auf den Vorgewenden beobachtet<sup>40)</sup>. Auch der polyphage Wickler, *Cnephasia wahlbomiana* L., soll an *Papaver*

<sup>38)</sup> E. Mühle: Phytopathologischer Bericht Dezember 1942. Pharm. Ind. 9, Nr. 24 bzw. Arzneipflanzen-Umschau, 1, 28 (1942).

<sup>39)</sup> Derselbe: Phytopathologischer Bericht Juni 1943. Pharm. Ind. 10, Nr. 9 bzw. Arzneipflanzen-Umschau, 1, 37 (1943).

<sup>40)</sup> Derselbe: Der Stand d. phytopathologischen Forschung auf dem Gebiete der Heil-, Gewürz- und Duftpflanzen. Pharm. Ind. 9, Nr. 4 bzw. Arzneipflanzen-Umschau, 1, 10 (1942).

auftreten. In trockenen Jahren können, besonders in kontinentalem Klima auch Blattläuse, *Doralis fabae* Scop. und *Myzodes persicae* Sulz.<sup>41)</sup>, Schäden verursachen. An den Beständen des Sortenamtes in Leipzig-Probstheida zeigten sich die ersten Spuren von Blattlausbefall bereits Anfang Juli an den Blattstielen. Bis Mitte Juli nahm der Befall zu und griff auf die Unterseite der Blätter über. Bei unseren Versuchen zur Gewinnung von Opium an den zugelassenen Mohnsorten zeigte sich, daß durch Blattlausbefall und durch das Auftreten von falschem Meltau (s. oben) der Opiumertrag leidet<sup>42)</sup>. Bei Befall mit Meltau kann die Opiumausbeute um 50—60% sinken<sup>43)</sup>. Auch Engerlings- und Schneckenfraß wurde festgestellt. Vögel, vor allem Sperlinge und Finken, hacken die reifen Mohnkapseln an der Basis an, so daß die Samen auslaufen. Sobald der Mohn auf dem Felde genügend abgetrocknet ist, sollte er eingefahren werden. Durch Abdecken der Hocken mit Strohhäuben kann man den Verlusten durch Vogelfraß vorbeugen.

<sup>41)</sup> E. Mühle: Die Blattläuse der Heil- und Gewürzpflanzen. Pharm. Ind. 11, Nr. 3 bzw. Arzneipflanzen-Umschau 1, 369—377 (1944).

<sup>42)</sup> loc. cit. (Fußnote 7).

<sup>43)</sup> Intern. Agrikulturw. Rundschau 1928, S. 98, Ref. Heil- und Gewürzpflanzen 11, 102 (1928).



# Inhaltsstoffe.

## A. OPIUM.

### Alkaloide.

Die Wirkung des Opiums beruht auf seinem Gehalt an Alkaloiden, der insgesamt durchschnittlich 17—25% beträgt. Neben dem Morphin (3 bis 23%) sind in nennenswerter Menge nur Kodein (0,3 bis 3%), Thebain (0,1 bis 0,5%), Papaverin (0,8 bis 1,2%), Narkotin (2 bis 12%) und Narcein (0,1 bis 1%) im Opium vorhanden. Die folgende Übersicht zeigt den Gehalt an den wichtigsten Alkaloiden für Opium verschiedener Herkunft<sup>44)</sup>.

Herkunft	Morphin	Kodein	Narkotin	Papaverin
Kleinasien	9—14%	0,2—0,8%	4—8%	0,5—1%
Mazedonien	10—15%	etwa 3%	4—5%	
Persien	6—12%	0,3—3%	5—7%	Spuren
Indien	2,8—7,8%	1,4—4%	3—7%	
China	4—11%		1—6%	0,3—0,8%
Ägypten	6—8%		8%	

Es gibt auch Opiumsorten, in denen einzelne Alkaloide nicht nachweisbar sind. So konnten z. B. Pelletier und Decharmes in französischem Opium kein Narkotin, L. van Itallie und M. Kerbosch<sup>45)</sup> in bengalischem Opium kein Papaverin auffinden. Zum Rauchen wird Opium mit geringerem Morphingehalt (etwa 6 bis 9%) als für medizinische Zwecke verwendet.

Das Morphin ist bereits im frischen Milchsafte enthalten und ent-

<sup>44)</sup> C. Wehmer: Die Pflanzenstoffe. I. Band, S. 379. 2. Aufl. Jena 1929.  
R. Saka: Handbuch der Pflanzenanalyse, herausgegeben von G. Klein, Bd. IV/1, S. 608. Wien 1933.

N. Evers: The Chemistry of Drugs. S. 74. 2. Aufl. London 1933.

J. N. Rakshit: Morphin, Kodein und Narkotin in indischem Opium. Analyst 46, 481 (1921); Chem. Zbl. 1922, II, 1006.

P. Siedler: Über persisches Opium. Pharmaz. Ztg. 47, 786 (1902).

O. Zekert: Das indische Opium. Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharm. Ges. 264, 237 (1926).

<sup>45)</sup> L. v. Itallie und M. Kerbosch: Pharmac. Weekblad 47, 1186 (1910); Chem. Zbl. 1910, II, 1940.

steht nicht erst nachträglich durch Fermentation<sup>46)</sup>, im Gegenteil nimmt der Morphingehalt des frischen Saftes beim Eintrocknen infolge fermentativer Oxydation ab<sup>47)</sup>.

### 1. Einteilung der Alkaloide.

Nach ihrer Konstitution können die Opiumalkaloide in die folgenden Gruppen eingeteilt werden.

#### I. Abkömmlinge des Isochinolins.

1. Abkömmlinge des Tetrahydro-isochinolins: Hydrokotarnin.
2. Abkömmlinge des 1-Benzyl-isochinolins: Papaverin, Xanthalin (= Papaveraldin).
3. Abkömmlinge des 1-Benzyl-tetrahydro-isochinolins: dl-Laudanin, Laudanidin (= Tritopin), Kodamin, Laudanosin, 1-Narkotin, Gnoskopin, Oxynarkotin, Narcein.
4. Abkömmlinge eines Di-isochinolins (Berbingruppe): Kryptopin, Protopin.

II. Basen, die beim Abbau Phenanthrenderivate ergeben: Morphin, Pseudomorphin, Kodein, Neopin, Thebain, Porphyroxin.

III. Basen noch unbekannter Konstitution: Papaveramin, Mekonidin, Lanthopin, Rhoeadin.

In analytischer Hinsicht sind nur die folgenden sechs Alkaloide von Bedeutung: Morphin, Kodein, Thebain, Narkotin, Narcein und Papaverin. Alle übrigen kommen in so geringer Menge im Opium vor, daß sie bei der Bestimmung der sechs genannten Alkaloide kaum eine Rolle spielen.

### 2. Kurze Beschreibung der einzelnen Alkaloide.

Bei der folgenden Beschreibung der einzelnen Alkaloide ist besonderer Wert auf diejenigen chemischen und physikalischen Eigenschaften gelegt worden, die für das analytische Verhalten von Bedeutung sind.

#### *Morphin.*

An der Ermittlung der Konstitution des Morphins haben zahlreiche Forscher gearbeitet, insbesondere Vongerichten, Hesse, Knorr, Pschorr, Freund, v. Braun, Wieland, Gadamer, Faltis, Robinson und Schöpf. Die von J. M. Gulland und R. Robinson<sup>48)</sup> aufgestellte und von Cl. Schöpf<sup>49)</sup> bestätigte Formulierung (I) ist als gesichert anzusehen. W. Awe<sup>50)</sup> hat hierfür eine etwas andere Schreibweise vorgeschlagen (II), wobei neben dem Ringsystem des Phenanthrens auch das Isochinolins

<sup>46)</sup> A. Goris und Ch. Vischniac: Bull. d. Sciences Pharmacol. 22, 257 (1915); Chem. Zbl. 1916, I, 892.

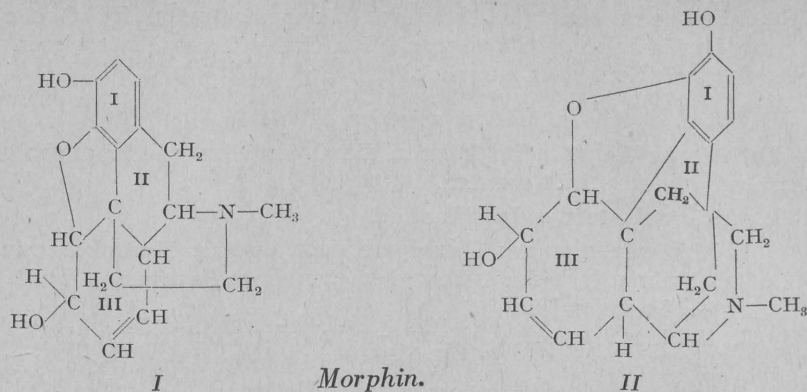
<sup>47)</sup> N. N. Woroschzow jr. und A. T. Troschtschenko: C. R. Acad. Sci., U. R. S. S. 1935, II, 555; Chem. Zbl. 1936, II, 1382.

W. I. Nilow, W. P. Nilowa und A. T. Troschtschenko: Biochim. 1, 165 (1936); Chem. Zbl. 1937, II, 1614.

<sup>48)</sup> J. M. Gulland und R. Robinson: J. chem. Soc. London 123, 980 (1923); Chem. Zbl. 1924, I, 50.

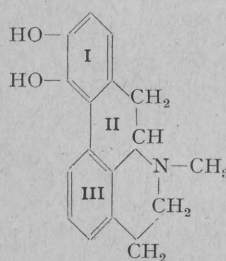
<sup>49)</sup> Cl. Schöpf: Liebigs Ann. Chem. 452, 211 (1927).

<sup>50)</sup> W. Awe: Arch. Pharmaz. Ber. deutsch. pharm. Ges. 272, 466 (1934).



deutlich hervorgehoben wird, was bei der üblichen Schreibweise nicht der Fall ist. Außerdem lassen sich die Beziehungen des Morphins zu den anderen Opiumalkaloiden mit der Schreibweise von Awe gut veranschaulichen.

Das Morphin ist eine einsäurige tertiäre Base. Von seinen drei Sauerstoffatomen ist eins ätherartig gebunden, das zweite gehört einer sekundären Alkoholgruppe an, das dritte einer an einem Benzolring gebundenen Hydroxylgruppe. Demnach hat das Morphin Phenoleigenschaften, was von großer Bedeutung für sein Verhalten besonders auch in analytischer Hinsicht ist. Als Phenol löst sich Morphin in starken Alkalien unter Bildung von Salzen, Morphinaten, und hierauf beruht eine Trennungsmöglichkeit von Alkaloiden mit rein basischen Eigenschaften. Morphin ist aber nur eine sehr schwache Säure, der basische Charakter ist wesentlich stärker; die entsprechenden Dissoziationskonstanten sind nach den Untersuchungen von I. M. Kolthoff<sup>51)</sup>  $K_s = 1,4 \cdot 10^{-10}$  und  $K_b = 7,5 \cdot 10^{-7}$ . Der Phenolgruppe ist ferner die leichte Oxydierbarkeit des Morphins und sein Verhalten gegen Eisen-(III)-chlorid (Blaufärbung) zuzuschreiben.



*Apomorphin.*

Beim Erwärmen mit Säuren oder wasserentziehenden Mitteln geht Morphin in Apomorphin<sup>52)</sup> über. Dabei wird 1 Mol.  $H_2O$  abgespalten und die Verknüpfungsstelle des stickstoffhaltigen Ringes verlegt. Die Bildung von Apomorphin liegt mehreren Reaktionen zum qualitativen Nachweis des Morphins zugrunde.

Morphin ist in den meisten Lösungsmitteln wenig löslich, am besten in heißem Methyl-, Aethyl- oder Amylalkohol. Es kristallisiert aus wasserhaltigem Alkohol in Prismen mit 1 Mol.  $H_2O$ .

Die genaue Kenntnis der Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln ist für die Trennung und Reinigung des Morphins wich-

<sup>51)</sup> I. M. Kolthoff: Biochem. Z. 162, 289 (1925).

<sup>52)</sup> Über die Einwirkung von Säuren auf Morphinalkaloide s. W. Awe, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharm. Ges. 276, 253 (1938). Hier finden sich auch weitere Literaturangaben.



tig. Eine neuere Arbeit hierüber liegt von Baggesgaard-Rasmussen und Reimers<sup>53)</sup> vor. Sie fanden für reine Lösungsmittel bei 20° die folgenden Werte.

Lösungsmittel	Wasser	Methylalk.	Aethylalk.	i-Propylalk.	Chloroform
g H <sub>2</sub> O-freies Morphin in 100 g Lösung . . .		5,382	2,549	0,207	0,011
in 100 g Lösungsmittel	0,0149	5,688	2,616	0,207	0,011

Außerdem bestimmten sie die Löslichkeit des Morphins in Mischungen von Wasser und Methylalkohol, Wasser und Aethylalkohol, Chloroform und Isopropylalkohol, Chloroform und Aethylalkohol. Besonderes Interesse beanspruchen die Mischungen von Chloroform und Isopropylalkohol, da sich ein Gemisch dieser beiden Lösungsmittel zum Ausschütteln des Morphins besonders bewährt hat. Die Löslichkeit des Morphins, die sowohl in reinem Chloroform, als auch in reinem Isopropylalkohol recht gering ist, nimmt beim Vermischen beider Flüssigkeiten erheblich zu und erreicht ihr Maximum bei 65 Gew.-% Chloroform und 35 Gew.-% Isopropylalkohol. Es lösen sich dann 0,650 g wasserfreies Morphin in 100 g des Lösungsmittels. Zum Ausschütteln des Morphins ist aber ein Gemisch von 85 Gew.-% Chloroform und 15 Gew.-% Isopropylalkohol (= 3 Vol. + 1 Vol.) vorzuziehen, da bei einem höheren Gehalt an Isopropylalkohol ein erheblicher Teil von diesem und auch vom Chloroform in die wäßrige Phase übergeht.

Für die Löslichkeit des Morphins in einigen anderen organischen Lösungsmitteln bei etwa 20° sind die folgenden Werte angegeben<sup>54 55 56)</sup>: Aether 1:7 630, 1:1 500, 1:10 000; Essigester 1:573, 1:1 700; Benzol 1:1 600, 1:5 000, 1:25 000, 1:100 000<sup>57)</sup>; Petroläther 1:1 170, 1:1 760.

Hiernach schwanken die Angaben ganz erheblich. Das hat seinen Grund vor allem darin, daß viele Lösungsmittel, z. B. Aether, Essigester, Chloroform, in der Reinheit, in der sie in der Regel Verwendung finden, nicht genau definiert sind und geringe Zusätze die Löslichkeit des Morphins oft wesentlich beeinflussen. So ist z. B. in Handelschloroform die Löslichkeit ungefähr doppelt so groß wie in reinem Chloroform, und schon wenige Zehntel-% Wasser setzen die Löslichkeit in Alkohol beträchtlich herab<sup>53)</sup>.

In analytischer Hinsicht ist auch die Löslichkeit des Morphins in Wasser bei verschiedener H<sup>+</sup>-Konzentration von Bedeutung. Da Mor-

<sup>53)</sup> Baggesgaard-Rasmussen und Reimers: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharm. Ges. **273**, 129 (1935).

<sup>54)</sup> L. Rosenthaler: Der Nachweis organischer Verbindungen. Band XIX/XX der Sammlung „Die chemische Analyse“. 2. Aufl. 1923.

<sup>55)</sup> B. Kljatschkina: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharm. Ges. **271**, 558 (1933).

<sup>56)</sup> E. Anneler: Arch. Pharmaz. **250**, 193 (1912). — Kommentar zum DAB. 6.

<sup>57)</sup> R. Eder: Festschrift A. Tschirch (1926).

phin sowohl mit Säuren, als auch mit Basen Salze bildet, nimmt die Löslichkeit einerseits mit steigender  $H^+$ -Konzentration, andererseits mit steigender  $OH^-$ -Konzentration zu. Dazwischen muß ein Punkt liegen, bei dem die Löslichkeit ein Minimum besitzt. Dieser wird als isoelektrischer Punkt bezeichnet. Sein pH-Wert ist gleich dem einer gesättigten Lösung von Morphin in reinem Wasser, in der also weder durch  $H^+$ , noch durch  $OH^-$  eine teilweise Salzbildung stattgefunden hat. Die Kenntnis des isoelektrischen Punktes ist von besonderem Interesse, da hierbei die Fällung oder die Ausschüttelung des Morphins am vollständigsten erfolgen.

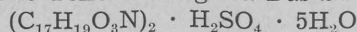
Baggesgaard-Rasmussen und Reimers<sup>58)</sup> haben mit Phosphat- und Boratpuffern die Löslichkeit in dem Gebiet von pH 6,7 bis 10,3 bestimmt. Das Löslichkeitsminimum lag bei pH 9,00 und betrug  $5,1 \cdot 10^{-4}$  Mol/l.

Aus den für die Löslichkeit bei verschiedenen  $H^+$ -Konzentrationen gefundenen Werten ließen sich die Dissoziationskonstanten des Morphins berechnen und ergaben sich zu  $K_b = 9,9 \cdot 10^{-7}$  und  $K_s = 2,6 \cdot 10^{-10}$  in befriedigender Übereinstimmung mit den oben angeführten von I. M. Kolthoff gefundenen Werten ( $K_b = 7,5 \cdot 10^{-7}$ ,  $K_s = 1,4 \cdot 10^{-10}$ ). Der isoelektrische Punkt kann aus den Dissoziationskonstanten berechnet werden nach der Gleichung

$$[H^+]_{ip} = \sqrt{\frac{K_s}{K_b} \cdot K_{H_2O}}.$$

Hieraus ergibt sich mit den Werten von Baggesgaard-Rasmussen und Reimers  $[H^+]_{ip} = 10^{-8,89}$  und mit denen von I. M. Kolthoff  $[H^+]_{ip} = 10^{-8,96}$ .

Morphin bildet gut kristallisierende Salze, von denen die meisten in Wasser leicht löslich sind. Das Hydrochlorid  $C_{17}H_{19}O_3N \cdot HCl \cdot 3H_2O$  löst sich bei Zimmertemperatur in 25 Teilen Wasser und in 50 Teilen Weingeist (90 Vol.-%), bei Siedetemperatur in 1 Teil Wasser und 10 Teilen Weingeist. Das Sulfat



ist bei 25° in 15,3 Teilen Wasser und in 465 Teilen Alkohol löslich.

Über den Schmelzpunkt des Morphins finden sich in der Literatur keine einheitlichen Angaben; es werden folgende Temperaturen genannt: 230°, 243–244°, 254–256°. Meistens, aber nicht immer wird darauf hingewiesen, daß das Schmelzen unscharf und unter Zersetzung erfolgt. Eine exakte Untersuchung von L. Kofler und A. Kofler<sup>58)</sup> hat hierüber Klarheit gebracht. Es wurde festgestellt, daß das Morphin in drei verschiedenen Kristallformen auftritt, einer wasserhaltigen und zwei wasserfreien. Mit Kristallwasser wird es beim Umkristallisieren aus Alkohol oder bei der Fällung aus Salzlösungen erhalten. Die wasserfreien Formen können durch Sublimation gewonnen werden. Alle drei gehören dem rhombischen System an und zeigen in ihrem Habitus sehr große Ähnlichkeit. Von den beiden wasserfreien Formen ist die eine metastabil und schmilzt scharf bei 197°,

<sup>58)</sup> L. Kofler und A. Kofler: Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharm. Ges. 271, 387 (1933).

die andere stabil und schmilzt oberhalb  $240^{\circ}$  unter Braunfärbung und Zersetzung. Beim Erhitzen von wasserhaltigem Morphin läßt sich unter dem Mikroskop von  $130^{\circ}$  ab das Entweichen des Kristallwassers beobachten. Die Mehrzahl der Kristalle geht dabei in die wasserfreie stabile Form über, es entstehen mikrokristallinische Aggregate, die von  $240^{\circ}$  an schmelzen. Die übrigen Kristalle verlieren nach dem Entweichen des Wassers nur ihre glatte Oberfläche und schmelzen bei  $200^{\circ}$ .

Morphin ist optisch aktiv, und zwar linksdrehend. In Methylalkohol ist  $[\alpha]_D^{23} = -131^{\circ}$ <sup>59)</sup> in salzsaurer Lösung  $[\alpha]^{25} = -127^{\circ}$  (weißes Licht)<sup>60)</sup>. Baggesgaard-Rasmussen, Jackerott und Jespersen<sup>61)</sup> geben für die spezifische Drehung von reinem wasserfreiem Morphin in Methylalkohol bei drei verschiedenen Wellenlängen folgende Werte an:  $-91,7^{\circ}$  für  $\lambda = 656,3$ ;  $-116,1^{\circ}$  für  $\lambda = 589,3$ ;  $-138,5^{\circ}$  für  $\lambda = 546,3$ .

### Kodein.

Kodein,  $C_{18}H_{21}O_3N$ , ist der Monomethyläther des Morphins, und zwar ist die phenolische Hydroxylgruppe veräthert (vgl. die Konstitutionsformel des Morphins). Hieraus ergibt sich im wesentlichen das Verhalten des Kodeins. Da die Phenoleigenschaften fehlen, bildet es keine Salze mit Alkalien, reagiert nicht mit Eisen(III)-chlorid und ist weniger leicht oxydierbar als Morphin. Die Basenstärke ist der des Morphins ungefähr gleich. Die Dissoziationskonstante wurde von Kolthoff<sup>61)</sup> zu  $K_b = 9 \cdot 10^{-7}$ , von Baggesgaard-Rasmussen und Martins<sup>62)</sup> zu  $K_b = 7,9 \cdot 10^{-7}$  ermittelt.

In Wasser ist Kodein verhältnismäßig leicht löslich, 100 ccm Wasser lösen bei  $18^{\circ}$  0,75 g wasserfreies Kodein ( $0,025 \text{ Mol/l}$ )<sup>62)</sup>, bei  $100^{\circ}$  ist die Löslichkeit etwa 1:15. Es kann daher aus Wasser umkristallisiert werden und scheidet sich hierbei in großen, durchsichtigen rhombischen Doppelpyramiden mit 1 Mol.  $H_2O$  ab. Wasserfrei wird es aus absolutem Äther oder Benzol erhalten. In den meisten organischen Lösungsmitteln ist es im Gegensatz zum Morphin leicht löslich, z. B. in Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform.

Die Salze des Kodeins sind gut kristallisiert und meist in Wasser leicht löslich:  $C_{18}H_{21}O_3N \cdot HCl \cdot 2H_2O$ , löslich in 25 Teilen Wasser;  $(C_{18}H_{21}O_3N)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ ;  $C_{18}H_{21}O_3N \cdot H_3PO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ , löslich in 3,2 Teilen Wasser. Schwer löslich sind das Jodid und das Rhodanid (Unterschied vom Morphin).

Wasserfreies Kodein schmilzt scharf bei  $155^{\circ}$ . Beim Erhitzen von wasserhaltigem Kodein im Mikroschmelzpunktsapparat<sup>63)</sup> verliert ein Teil der Kristalle oberhalb  $60^{\circ}$  das Kristallwasser, indem sie in ein mikrokristallinisches Aggregat der wasserfreien Form übergehen,

<sup>59)</sup> Winterstein-Trier: Die Alkaloide, S. 488. 2. Aufl. Berlin 1931.

<sup>60)</sup> J. N. Rakshit: Analyst **43**, 320 (1918); **44**, 337 (1919); Chem. Zbl. 1919, II, 876; 1920, II, 536.

<sup>61)</sup> Baggesgaard-Rasmussen, Jackerott und Jespersen: Pharm. Acta Helv. **11**, 307 (1936); Chem. Zbl. 1937, II, 1402.

<sup>62)</sup> H. Baggesgaard-Rasmussen und I. M. Martins: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharm. Ges. **269**, 1 (1931).

<sup>63)</sup> L. Kofler und A. Kofler: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharm. Ges. **272**, 537 (1934).

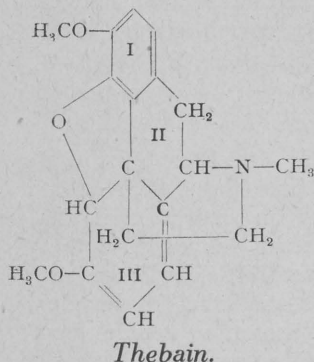


deren Schmelzpunkt  $155^{\circ}$  ist. Der andere Teil der Kristalle schmilzt ohne vorherige Veränderung zwischen  $64$  und  $67^{\circ}$ . Bei Berührung mit einem Kristall der wasserfreien Form erstarren die Schmelztröpfchen und schmelzen dann bei  $155^{\circ}$ .

Kodein ist linksdrehend; in 30prozentigem Alkohol ist  $[\alpha]_D = -137,7^{\circ}$ . In Methylalkohol beträgt die spezifische Drehung  $-87,4^{\circ}$  für  $\lambda = 656,3$ ;  $-109,7^{\circ}$  für  $\lambda = 589,3$ ;  $-131,8^{\circ}$  für  $\lambda = 546,3^{61}$ .

### Thebain.

Das Thebain,  $C_{19}H_{21}O_3N$ , steht dem Morphin und Kodein sehr nahe und besitzt die durch die nebenstehende Formel ausgedrückte Konstitution<sup>49</sup>). Zum Unterschied vom Kodein ist also auch die zweite Hydroxylgruppe veräthert, außerdem ist die Doppelbindung in Ring III verschoben und eine zweite Doppelbindung hinzugekommen. Das Thebain kann somit als Methyläther einer Enolform des Kodeinons aufgefaßt werden, in das es beim Behandeln mit Säure leicht übergeht.



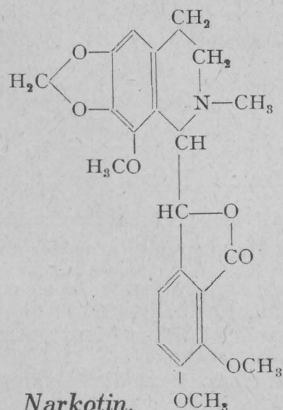
Thebain hat als Base die gleiche Stärke wie Kodein, die Dissoziationskonstante ist ebenfalls zu  $K_b = 9 \cdot 10^{-7}$  ermittelt worden<sup>51</sup>). In Wasser ist es fast unlöslich, in Alkohol, Benzol und Chloroform leicht, in Aether weniger leicht löslich. Es kristallisiert aus Alkohol in dünnen Blättchen.

Das Hydrochlorid,  $C_{19}H_{21}O_3N \cdot HCl \cdot H_2O$ , ist leicht löslich in Wasser (1 : 15), ziemlich leicht in Alkohol und Chloroform. Das Bitartrat und das Salicylat sind in Wasser schwer löslich und können zur Trennung des Thebains von den übrigen Opiumalkaloiden dienen.

Thebain schmilzt scharf bei  $194^{\circ 63}$ ) und hat in alkoholischer Lösung die spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{15} = -218,6^{\circ}$ .

### Narkotin.

Narkotin,  $C_{22}H_{23}O_7N$ , leitet sich vom 1-Benzyl-tetrahydro-isochinolin ab. Es enthält, wie die nebenstehende Formel zeigt, einen Lactonring und löst sich daher in heißen Alkalien unter Aufspaltung dieses Ringes und Bildung wenig beständiger Salze. Die basischen Eigenschaften des Narkotins sind sehr schwach, die Dissoziationskonstante beträgt nur  $1,5 \cdot 10^{-8 51}$ .



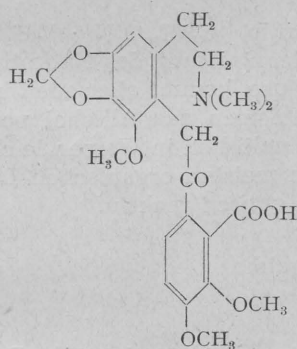
Es kann daher aus mäßig saurer (weinsaurer) Lösung durch organische Lösungsmittel (Chloroform, Benzol) ausgeschüttelt werden, und aus den Lösungen seiner Salze wird bereits durch Natriumacetat die freie Base gefällt. Narkotin ist unlöslich in kaltem, schwer löslich in heißem Wasser. In Aether ist es mäßig löslich (1 : 170), leichter in

Alkohol, Aceton, Essigester (1 : 31), Benzol (1 : 22) und sehr leicht in Chloroform (1 : 3). Es kristallisiert aus Alkohol in langen Nadeln. Die Salze kristallisieren schlecht und sind meist in Wasser und Alkohol leicht löslich.

Der Schmelzpunkt des Narkotins wird im allgemeinen zu 176° angegeben, L. Kofler und A. Kofler<sup>63)</sup> fanden im Mikroschmelzpunktsapparat 174°. Narkotin ist als freie Base linksdrehend, in Chloroform beträgt  $[\alpha]_D = -198^\circ$ . In saurer Lösung dreht es dagegen nach rechts, in 1prozentiger HCl ist  $[\alpha]_D = +50^\circ$ . Es geht leicht in die Racemform über, die auch aus dem Opium gewonnen und als Gnoskopin<sup>64)</sup> bezeichnet wurde. Gnoskopin ist aber wahrscheinlich nicht als solches im Opium enthalten, sondern entsteht bei der Aufarbeitung aus dem l-Narkotin. Es ist schwer löslich in Alkohol und Benzol, leicht in heißem Chloroform; es kristallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Smp. 232—233°.

### Narcein.

Narcein,  $C_{23}H_{27}O_8N \cdot 3H_2O$ , steht in der Konstitution dem Narkotin nahe, jedoch ist der stickstoffhaltige Ring aufgespalten und an Stelle



Narcein.

der Lactongruppe eine Karboxyl- und eine Ketongruppe vorhanden. Es löst sich daher nicht nur in starken Alkalien, sondern auch in Ammoniak. Der basische Charakter ist sogar schwächer als der saure,  $K_b = 2 \cdot 10^{-11}$ ,  $K_s = 5 \cdot 10^{-10}$ <sup>51)</sup>. Aus saurer Lösung kann es durch Erwärmen mit Natriumacetat gefällt werden. Narcein ist in kaltem Wasser, Alkohol oder Chloroform wenig, in der Wärme besser löslich, in Aether, Petroläther und Benzol unlöslich. Es kristallisiert aus heißem Wasser oder Alkohol in Nadeln oder Prismen mit 3 Mol.  $H_2O$ . Hiervon werden bei 100° nur 2 Mol. abgegeben, das dritte entweicht erst zwischen 140 und 145°. Die

Salze mit Säuren kristallisieren gut und sind auch ziemlich beständig. Das Hydrochlorid kristallisiert in der Wärme mit 3, in der Kälte mit  $5\frac{1}{2}$  Mol.  $H_2O$ .

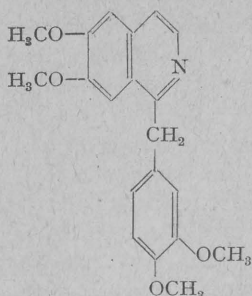
Narcein schmilzt bei 170° und ist optisch inaktiv.

### Papaverin.

Papaverin,  $C_{20}H_{21}O_4N$ , ist ein Tetramethoxyderivat des 1-Benzylisochinolins. Es ist das erste Opiumalkaloid, dessen Konstitution er-

<sup>64)</sup> P. Rabe und A. Mc Millian: Liebig's Ann. Chem. 377, 223 (1910); Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 800 (1910).

W. H. Perkin und R. Robinson: J. chem. Soc. London 99, 775 (1911); Chem. Zbl. 1911, I, 1861.



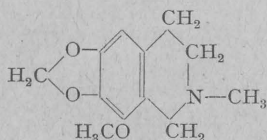
*Papaverin.*

kannt wurde. Auf verschiedenen Wegen kann es synthetisch dargestellt werden<sup>65)</sup>. Papaverin ist eine ebenso schwache Base wie Narkotin ( $K_b = 8 \cdot 10^{-9}$ <sup>51)</sup>, geht wie dieses aus weinsaurer Lösung in Chloroform über und wird aus seinen Salzlösungen durch Natriumacetat gefällt. Es ist unlöslich in Wasser, wenig löslich in Aether und Benzol, besser in Alkohol und sehr leicht in Chloroform; es kristallisiert in Prismen aus einem Gemisch von Alkohol und Aether. Das Hydrochlorid,  $C_{20}H_{21}O_4N \cdot HCl$ , ist in 40 Teilen Wasser und schwer in Alkohol löslich. Das saure Oxalat,  $C_{20}H_{21}O_4N \cdot H_2C_2O_4$ , kann wegen seiner Schwerlöslichkeit zur Trennung des Papaverins von anderen Opiumalkaloiden verwendet werden.

Papaverin schmilzt bei  $147^\circ$ <sup>63)</sup> und ist optisch inaktiv.

Nach der Beschreibung der sechs wichtigsten Opiumalkaloide sollen die übrigen, nur in sehr geringer Menge im Opium vorkommenden Alkaloide nach der oben gegebenen Einteilung ganz kurz besprochen werden.

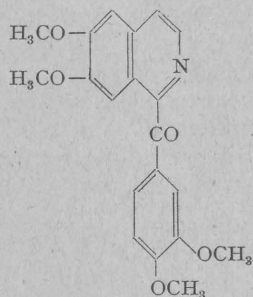
### *Hydrokotarnin.*



*Hydrokotarnin.*

Hydrokotarnin,  $C_{12}H_{15}O_3N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , entsteht bei der Spaltung des Narkotins neben Opiansäure, kommt aber auch im Opium vor. Prismen aus Alkohol vom Smp.  $55-56^\circ$ , unlöslich in Wasser, leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, optisch inaktiv.

### *Xanthalin* (= Papaveraldin).



*Xanthalin.*

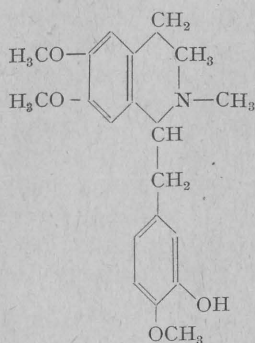
Das im Opium aufgefundene Xanthalin,  $C_{20}H_{19}O_5N$ , ist identisch mit dem durch Oxydation des Papaverins mit Permanganat entstehenden Keton, dem Papaveraldin<sup>66)</sup>. Es schmilzt bei  $211^\circ$  und bildet gut kristallisierende, gelbe Salze.

<sup>65)</sup> A. Pictet und A. Gams: Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 2943 (1909).  
E. Späth und A. Burger: Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 704 (1927).  
C. Mannich und O. Walther: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharm. Ges. 265, 1 (1927).

<sup>66)</sup> B. Dobson und W. H. Perkin: J. chem. Soc. London 99, 135 (1911); Chem. Zbl. 1911, I, 987.



### *dl-Laudanin.*



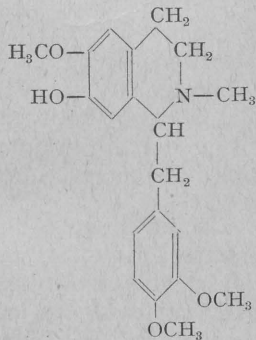
*dl-Laudanin.*

Laudanin<sup>67)</sup>,  $C_{20}H_{25}O_4N$ , ist eine Phenolbase, löst sich daher in Alkalien und gibt mit Eisen(III)-chlorid eine Grünfärbung. Kristalle aus Alkohol oder Chloroform vom Smp.  $166^\circ$ , leicht löslich in Benzol, Chloroform und heißem Alkohol, schwer in kaltem Alkohol und Aether. Hydrojodid,  $C_{20}H_{25}O_4N \cdot HJ \cdot H_2O$ , in Wasser schwer löslich.

### *Laudanidin (= Tritopin).*

Laudanidin<sup>68)</sup> ist die l-Form des rac. Laudanins und identisch mit dem im Opium aufgefundenen Tritopin<sup>69)</sup>. Smp.  $184 - 185^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{17} = -94,8^\circ$  ( $CHCl_3$ ).

### *Kodamin.*



*Kodamin.*

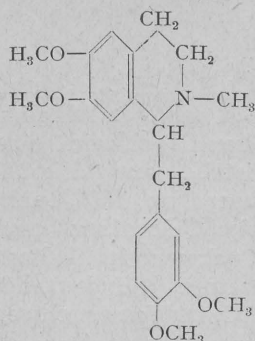
Kodamin<sup>70)</sup>,  $C_{20}H_{25}O_4N$ , ist dem Laudanin isomer und unterscheidet sich von diesem nur durch die Stellung der Hydroxyl- und einer Methoxylgruppe. Prismen aus Aether vom Smp.  $126^\circ$ , schwer löslich in Wasser, mit Eisen(III)-chlorid Grünfärbung, optisch aktiv.

<sup>67)</sup> E. Späth: Mh. Chem. **41**, 297 (1920); E. Späth und N. Lang: Mh. Chem. **42**, 273 (1921).

<sup>68)</sup> E. Späth und R. Seka: Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1272 (1925).  
E. Späth und A. Burger: Mh. Chem. **47**, 733 (1926).

<sup>69)</sup> E. Kauder: Arch. Pharmaz. **228**, 424 (1890).

<sup>70)</sup> E. Späth und H. Epstein: Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 2791 (1926); **61**, 334 (1928).



Laudanosin.

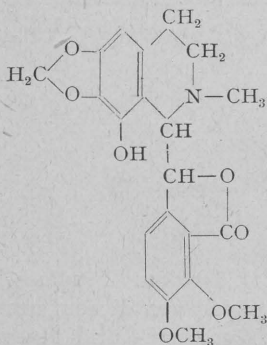
### Laudanosin.

Laudanosin<sup>71)</sup>,  $C_{21}H_{27}O_4N$ , unterscheidet sich vom Laudanin und Kodamin dadurch, daß die Hydroxylgruppe methyliert ist; es entsteht aus Kodamin bei der Einwirkung von Diazomethan. Da es keine freie Hydroxylgruppe mehr enthält, löst es sich nicht in Alkalien und gibt mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion. Nadeln aus Benzol vom Smp.  $89^\circ$ , unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Aether, Chloroform und heißem Benzol,  $[\alpha]_D^{15} = +103,2^\circ$ .

### Oxynarkotin.

Oxynarkotin<sup>72)</sup>,  $C_{22}H_{23}O_8N$ , bildet ein in Wasser und organischen Lösungsmitteln nur wenig lösliches kristallinisches Pulver, seine Konstitution ist noch nicht völlig geklärt.

### Narkotolin.



Narkotolin.

Ein weiteres, dem Narkotin nahe stehendes Alkaloid, das Narkotolin, ist erst kürzlich von F. Wrede<sup>73)</sup> beschrieben worden. Es wurde von der Firma C. H. Boehringer-Söhne, Niederlingelheim, bei der Aufarbeitung von Mohnkapseln zwecks Morphingewinnung erhalten. Das Narkotolin hat die Formel  $C_{21}H_{21}O_7N$ , die sich von der des Narkotins nur durch den Mindergehalt von  $CH_2$  unterscheidet. Es besitzt eine phenolische Hydroxylgruppe und geht bei der Einwirkung von Diazomethan in Narkotin über.

Narkotolin kristallisiert aus heißem Methylalkohol bei Zugabe von Wasser in rechteckigen Stäbchen, die bei  $202^\circ$  unter Braunfärbung schmelzen. Es löst sich schwer in Wasser, aber leicht in Aetzalkalien, mäßig in warmem Alkohol und in Aether, gut in Chloroform. Die Isolierung aus dem Extrakt der Mohnkapseln gründet sich auf die Eigenschaft des Narkotolins, in Ammoniak und in Aether wesentlich leichter

<sup>71)</sup> A. Pictet und B. Athanasescu: Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2346 (1900).

A. Pictet und M. Finkelstein: Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1979 (1909).

<sup>72)</sup> G. H. Beckett und C. R. A. Wright: J. chem. Soc. London **29**, 461 (1876); Chem. Zbl. 1876, 647.

P. Rabe und A. Mc Millian: s. Anm. 64.

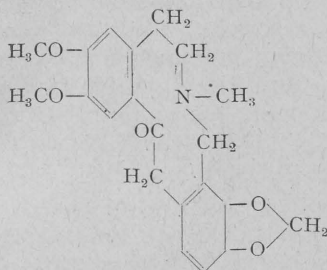
J. Gadamer und G. v. d. Bruck: Arch. Pharmaz. **261**, 117 (1923).

<sup>73)</sup> F. Wrede: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **184**, 331 (1937); Chem. Zbl. 1937, I, 2611. Forsch. u. Fortschr. **14**, 173, (1938); Chem. Zbl. 1938, II, 863.

löslich zu sein als das begleitende Morphin. Narkotolin ist wie Narkotin als Base linksdrehend,  $[\alpha]_D^{20} = -189^\circ$  in Chloroform, in saurer Lösung rechtsdrehend,  $[\alpha]_D^{20} = +5,8^\circ$  in 0,1n HCl.

Nach den Untersuchungen von M. Kerbosch<sup>74)</sup> wird Narkotin als erstes Alkaloid in der Mohnpflanze gebildet; es ist schon im Samen und in den Keimlingen vorhanden, und zwar nach den bisherigen Beobachtungen als einziges Alkaloid. Da nun das Narkotolin als Vorstufe des Narkotins angesehen werden kann, nimmt Wrede an, daß es das „Mutteralkaloid“ der Mohnpflanze darstellt, aus dem neben dem Narkotin auch die übrigen Opiumalkaloide entstehen.

### Kryptopin.

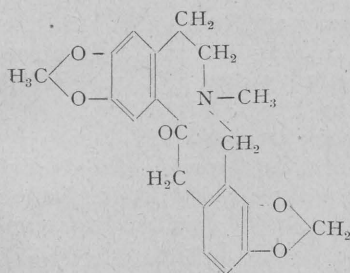


Kryptopin.

löslich in Wasser, Aether und Benzol, wenig in kaltem, besser in heißem Alkohol. Optisch inaktiv.

### Protopin.

Protopin<sup>75)</sup>,  $C_{20}H_{19}O_5N$ , steht dem Kryptopin sehr nahe und unterscheidet sich von ihm nur dadurch, daß an Stelle der beiden Methoxyl-



Protopin.

gruppen eine zweite Dioxymethylen-  
gruppe vorhanden ist. Es kommt im  
Opium in sehr geringer Menge vor,  
ist aber in anderen Papaveraceen  
weit verbreitet und mitunter auch in  
größerer Menge enthalten. Für die  
Gewinnung eignet sich am besten die  
Wurzel von *Dicentra spectabilis*<sup>77)</sup>,  
die ungefähr 1% Protopin enthält.  
Nadeln aus Alkohol vom Smp.  $208^\circ$ ,  
unlöslich in Wasser, schwer löslich in  
Alkohol, Aether und Benzol, leicht  
in Chloroform.

<sup>74)</sup> M. Kerbosch: Arch. Pharmaz. 248, 536 (1910).

<sup>75)</sup> W. H. Perkin: J. chem. Soc. London 109, 815 (1916); 113, 492, 722 (1918); 115, 713 (1919); Chem. Zbl. 1917, I, 229; 1919, I, 656, 850; 1920 I, 170. R. D. Haworth und W. H. Perkin: J. chem. Soc. London 129, 1769 (1926); Chem. Zbl. 1926, II, 2169.

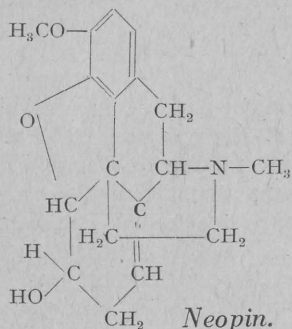
<sup>76)</sup> A. Pictet und G. H. Kramers: Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 1329 (1910).

<sup>77)</sup> J. Gadamer: Apoth.-Ztg. 16. 621 (1901); Chem. Zbl. 1901, II, 814. P. W. Danckwortt: Arch. Pharmaz. 250, 590 (1912).



### Pseudomorphin, Oxydimorphin.

Pseudomorphin oder Oxydimorphin,  $C_{34}H_{36}O_6N_2 \cdot 3H_2O$ , entsteht bei vorsichtiger Oxydation des Morphins und wurde auch im Opium aufgefunden. Es kristallisiert in Nadeln, die sich beim Erhitzen zersetzen, ohne zu schmelzen. Unlöslich in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln, löslich in Aetzkalkalien und alkoholischem Ammoniak, linksdrehend<sup>78)</sup>, schwache bitertiäre Base, Hydrochlorid  $C_{34}H_{36}O_6N_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ .



### Neopin.

Neopin<sup>79)</sup>,  $C_{18}H_{21}O_3N$ , ist dem Kodein isomer und wird auch als  $\beta$ -Kodein bezeichnet; es unterscheidet sich vom Kodein nur durch die Lage der Doppelbindung. Nadeln aus Petroläther vom Smp. 127,5°, löslich in Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol, Hydrobromid,  $C_{18}H_{21}O_3N \cdot HBr$ , Prismen aus Wasser vom Smp. 282° und  $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ .

### Porphyroxin.

Porphyroxin<sup>80)</sup>,  $C_{19}H_{23}O_4N$ , steht dem Kodein nahe, seine Konstitution ist aber noch nicht vollständig bekannt. Es fällt besonders dadurch auf, daß sich seine Lösungen in verd. Säuren an der Luft rot färben. Porphyroxin kristallisiert aus Petroläther in farblosen oder schwach gelben Prismen vom Smp. 134 bis 135° und  $[\alpha]_D^{32} = -139,9^\circ$  ( $CHCl_3$ ); es ist löslich in Wasser und Chloroform, wenig in Alkohol.

### Basen unbekannter Konstitution.

Papaveramin,  $C_{21}H_{25}O_6N$ , Prismen vom Smp. 128°, unlöslich in Wasser und Alkalien, leicht löslich in Alkohol und Chloroform.

Mekonidin,  $C_{21}H_{23}O_4N$ , amorph, schmilzt bei 58°, unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkalien, in Alkohol und Chloroform.

Lanthopin,  $C_{23}H_{25}O_4N$ , Prismen vom Smp. 200°.

Rhoeadin<sup>81)</sup>,  $C_{21}H_{21}O_6N$ , wurde zuerst in *Papaver Rhoeas* aufgefunden, soll aber auch in Spuren im Opium vorkommen. Nadeln vom Smp. 272 bis 274°, schwer löslich in Alkohol, leichter in Benzol,  $[\alpha]_D^{19} = +243^\circ$ .

<sup>78)</sup> A. K. Balls und W. A. Wolff: J. biol. Chemistry **80**, 403 (1928); Chem. Zbl. 1929 I, 1697.

<sup>79)</sup> J. J. Dobbie und A. Lauder: J. chem. Soc. London **99**, 34 (1911); Chem. Zbl. 1911, I, 740.

C. F. van Duin, R. Robinson und J. Ch. Smith: J. chem. Soc. London **129**, 903 (1926); Chem. Zbl. 1926, II, 436.

<sup>80)</sup> J. N. Rakshit: J. chem. Soc. London **115**, 455 (1919); Chem. Zbl. 1919, III, 855; Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 2473 (1926).

<sup>81)</sup> O. Hesse: Liebigs Ann. Chem. **140**, 145 (1866); **149**, 35 (1869).

V. Pavesi: Atti de R. Ist. Bot. della Univ. die Pavia **9**, (1906); Chem. Zbl. 1906, I, 690.

W. A we: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharm. Ges. **274**, 439 (1936).

### 3. Reaktionen zur Erkennung der Opiumalkaloide.

#### a) FARBREAKTIONEN.

Für den Nachweis der Opiumalkaloide werden im allgemeinen Farbreaktionen verwendet. Diese sind aber meistens nicht spezifisch, und daher kann der Nachweis eines Alkaloids erst als gesichert angesehen werden, wenn mehrere der für dasselbe charakteristischen Reaktionen positiv ausfallen.

Es sollen hier nur die wichtigsten Reaktionen des Morphins, Kodeins, Thebains, Narkotins, Narceins und Papaverins besprochen werden. Da mehreren Reaktionen des Morphins und Kodeins die Überführung in Apomorphin zugrunde liegt, so ist es zweckmäßig, zunächst die Reaktionen des Apomorphins zu behandeln.

#### *Apomorphin.*

Apomorphin enthält zwei phenolische Hydroxylgruppen in Orthostellung (S. 266) und ist daher leicht oxydierbar. In alkalischer Lösung wird es bereits an der Luft oxydiert, wobei in schwach alkalischer Lösung ( $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) ein grünes, in stark alkalischer Lösung ( $\text{NaOH}$ ) ein rotes Oxydationsprodukt entsteht.

1. Versetzt man eine verd. Apomorphinlösung mit Ammoniak und schüttelt hierauf mit Chloroform, so färbt sich dieses violett. Die Reaktion eignet sich auch zum Nachweis von Apomorphin neben Morphin, und es sollen so noch 0,02 mg Apomorphin in 10 mg Morphin zu erkennen sein<sup>82)</sup>.

2. Wenig Eisen(III)-chlorid erzeugt in einer Apomorphinlösung noch in starker Verdünnung eine blauviolette Färbung, die bald in eine braunrote übergeht.

3. Marquis'sche Reaktion: Verreibt man wenig Apomorphin mit einigen Tropfen Formaldehydschwefelsäure (2 Tropfen Formaldehydlösung und 3 ccm konz. Schwefelsäure bei Bedarf zu mischen), so tritt vorübergehend eine violette, dann eine schwarzgrüne Färbung auf.

4. Eine Mischung von Apomorphin mit der vierfachen Menge Rohrzucker ergibt beim Eintragen in etwa 1 ccm konz. Schwefelsäure eine rote Färbung, die durch 1 Tropfen Bromwasser noch vertieft (bis violett) wird. Die Färbung fällt noch reiner aus, wenn an Stelle von Rohrzucker Traubenzucker verwendet wird. In diesem Falle ist die Schwefelsäure vor dem Eintragen der Alkaloid-Zuckermischung schwach zu erwärmen.

5. Gibt man zu 2 Tropfen Apomorphinlösung 1 ccm konz. Schwefelsäure und ein Körnchen Kaliumarsenat, so entsteht bei schwachem Erwärmen eine tief blaue Färbung. Bei Abwesenheit von Wasser — wenn man also festes Alkaloid in konz. Schwefelsäure löst — wird die Flüssigkeit erst blau und dann grün.

6. In einigen Tropfen Fröhde's Reagens (frisch bereitete Lösung von 0,1 g Natrium- oder Ammoniummolybdat in 10 ccm konz. Schwefelsäure) löst sich Apomorphin mit tief grüner Farbe, die allmählich vom Rande her in Grau übergeht.

<sup>82)</sup> L. Ekkert: Erkennung organischer Verbindungen im besonderen von Arzneimitteln. Band XXII der Sammlung „Die chemische Analyse“. 1933.

7. Beim Verreiben einer Spur Apomorphin mit 2 Tropfen konz. Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) entsteht zunächst eine violettrote, hierauf eine braunrote Färbung.

8. Husemannsche Reaktion: Apomorphin löst sich in konz. Schwefelsäure farblos; auf Zusatz eines Körnchens Kaliumnitrat färbt sich die Lösung violett, dann blutrot und allmählich gelbrot.

9. Pellagrische Reaktion: Versetzt man etwa 2 ccm einer verd. Apomorphinlösung mit wenig Natriumbicarbonat und 2 bis 3 Tropfen einer 1prozentigen Jodlösung, so entsteht eine smaragdgrüne Färbung, und beim Schütteln mit 2 ccm Aether färbt sich dieser purpurrot, während die wäßrige Schicht grün bleibt. Erfassungsgrenze 5 %, Grenzkonzentration 1 : 200 000<sup>83</sup>).

10. Reaktion von Grimbert und Leclère<sup>83</sup>): Erhitzt man einige ccm Apomorphinlösung nach Zusatz von 5 Tropfen gesättigter HgCl<sub>2</sub>-Lösung und 5 Tropfen 10prozentiger Natriumacetatlösung zum Sieden, so entsteht eine blaugrüne Färbung. Wird die Flüssigkeit nach dem Erkalten mit Aether geschüttelt, so färbt sich dieser purpurrot. Verwendet man Chloroform statt Aether, so nimmt es eine blauviolette Färbung an. Erfassungsgrenze 10 %, Grenzkonzentration 1 : 200 000<sup>82</sup>).

11. Reaktion von Beckers<sup>84</sup>): Versetzt man einige ccm Apomorphinlösung mit wenigen Tropfen einer sehr verdünnten Natriumnitritlösung und 1 Tropfen konz. Salzsäure, so tritt sofort eine rote Färbung auf (Morphinlösung färbt sich gelb). Erfassungsgrenze 50 %, Grenzkonzentration 1 : 80 000<sup>82</sup>).

### *Morphin.*

Morphin ist leicht oxydierbar, wenn auch weniger leicht als Apomorphin. In alkalischer Lösung wird es durch Luftsauerstoff unter Braunfärbung zu Oxydimorphin oxydiert.

1. Eine frisch bereitete verdünnte Lösung von Kaliumhexacyanoferrat (III) und wenig Eisen(III)-chlorid färbt sich auf Zusatz von Morphin blau. Erfassungsgrenze 5 %, Grenzkonzentration 1 : 1 000 000<sup>82</sup>).

2. Schüttelt man eine angesäuerte Morphinlösung nach Zusatz einiger Tropfen Jodsäure- oder Kaliumjodatlösung mit Chloroform, so färbt sich dieses violett.

Die beiden angeführten Reaktionen sind für Morphin nicht charakteristisch, da sie auch vom Apomorphin und anderen reduzierenden Verbindungen gegeben werden; sie lassen sich aber gut als Vorprobe und zur Unterscheidung vom Kodein verwenden.

3. Eine nicht zu verdünnte (mindestens 0,05 %) neutrale Morphinhydrochloridlösung wird durch wenig Eisen(III)-chlorid blau gefärbt. Durch Ausführung der Reaktion in stark schwefelsaurer Lösung wird die Empfindlichkeit erhöht, dabei geht aber die Unterscheidungsmöglichkeit vom Kodein (S. 269) verloren. Gibt man zu 2 bis 3 Tropfen Morphinlösung 2 ccm konz. Schwefelsäure und 1 Tropfen verdünnte Eisen(III)-chloridlösung und erwärmt gelinde (Bildung von Apomor-

<sup>83</sup>) L. Grimbert und A. Leclère: J. Pharmac. Chim. [7] 11, 23 (1915); Chem. Zbl. 1916, II, 774.

<sup>84</sup>) W. Beckers: Z. analyt. Chem. 58, 429 (1919).



phin), so färbt sich die Flüssigkeit nach einigen Minuten blau. Erfassungsgrenze 50  $\gamma$ , Grenzkonzentration 1:40 000<sup>82)</sup>. Versetzt man die blaue Flüssigkeit nach dem Erkalten mit 1 Tropfen Salpetersäure, so entsteht eine blutrote Färbung.

4. Marquissche Reaktion: Purpurrot, dann violett und allmählich blau. Erfassungsgrenze 20  $\gamma$ <sup>82)</sup>.

5. Mit einigen Tropfen Wasickys<sup>85)</sup> Reagens (2 g p-Dimethylaminobenzaldehyd, 6 g konz. Schwefelsäure, 0,4 g Wasser) ergibt Morphin allmählich eine rote Färbung. Apomorphin gibt diese Reaktion nicht. Nimmt man nach L. Ekkert<sup>86)</sup> ein verdünnteres Reagens (1 g p-Dimethylaminobenzaldehyd in 10 ccm konz. Schwefelsäure), so tritt die Rotfärbung mit Morphin sofort ein. Apomorphin ergibt in diesem Falle sofort eine braunrote Färbung, die allmählich gelbbraun wird.

6. Reaktion mit Zucker und Schwefelsäure wie bei Apomorphin.

7. Reaktion mit Schwefelsäure und Kaliumarsenat wie bei Apomorphin Erfassungsgrenze 50  $\gamma$ , Grenzkonzentration 1:20 000<sup>82)</sup>.

8. Mit Fröhdes Reagens gibt Morphin sofort eine violette Färbung, die bald in eine braune übergeht.

9. In konz. Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) löst sich Morphin mit blutroter Farbe, die allmählich in Gelb umschlägt. Kodein, Thebain, Narkotin, Narcein und Papaverin geben von vornherein nur schwächere gelbe bis gelbrote Färbungen.

10. Husemannsche Reaktion: Zur Überführung in Apomorphin erhitzt man etwas Morphin mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure eine halbe Stunde auf dem Wasserbad oder kurze Zeit über einer kleinen Flamme bis zum Auftreten weißer Dämpfe. Gibt man nach dem Erkalten ein Körnchen Kaliumnitrat hinzu, so färbt sich die Flüssigkeit vorübergehend violett, dann blutrot und allmählich gelbrot. Erfassungsgrenze 2–5  $\gamma$ <sup>82)</sup>.

11. Pellagrische Reaktion: Eine Spur Morphin wird zur Überführung in Apomorphin mit 1 ccm konz. Salzsäure und 1 bis 2 Tropfen konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad bis zur Entfernung des Chlorwasserstoffs und dann noch eine Viertelstunde erhitzt. Der rote Rückstand wird in 2 bis 3 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Natriumbicarbonat schwach alkalisiert und mit 2 bis 3 Tropfen einer etwa 1prozentigen Jodlösung versetzt. Es entsteht eine smaragdgrüne Färbung, und beim Schütteln mit Aether färbt sich dieser purpurrot, während die wäßrige Schicht grün bleibt. Erfassungsgrenze 50  $\gamma$ , Grenzkonzentration 1:20 000<sup>82)</sup> (bezogen auf die Aetherschicht).

12. Gibt man zu einigen ccm einer verd. Morphinlösung nach dem Ansäuern 1 Tropfen Nitritlösung, so färbt sich die Flüssigkeit gelb und nach Zusatz von Lauge orange<sup>87)</sup>. Kodein und Thebain geben diese Reaktion nicht.

<sup>85)</sup> R. Wasicky: Z. analyt. Chem. 54, 393 (1915).

<sup>86)</sup> L. Ekkert: Pharm. Zentrh. 71, 550 (1930).

<sup>87)</sup> H. Wieland und P. Kappelmeier: Liebigs Ann. Chem. 382, 319 (1911).

### *Kodein.*

Kodein gibt alle Reaktionen des Morphins, die auf dem Übergang in Apomorphin beruhen, dagegen fehlen die durch die phenolische Hydroxylgruppe des Morphins bedingten Reaktionen (S. 269).

1. Beim Erwärmen von wenig Kodein mit 2 ccm eisenhaltiger Schwefelsäure (1 Tropfen offizinelle Eisen(III)-chloridlösung auf 10 ccm konz. Schwefelsäure) färbt sich die Flüssigkeit blau (Bildung von Apomorphin), und nach dem Erkalten erzeugt 1 Tropfen Salpetersäure eine blutrote Färbung.

2. Marquissche Reaktion: Sofort blauviolett.

3. Mit Wasickys Reagens und auch mit dem verd. Reagens nach Ekkert tritt sofort Rotfärbung ein.

4. Reaktion mit Zucker und Schwefelsäure wie bei Morphin und Apomorphin.

5. Die Reaktion mit Schwefelsäure und Kaliumarsenat tritt beim Kodein schwerer ein als beim Morphin und Apomorphin. Man erhält sie beim Kodein am sichersten auf folgende Weise. Wenig Kodein wird in einem Porzellanschälchen mit der gleichen Menge Kaliumarsenat und hierauf mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure verrieben. Bei vorsichtigem Erwärmen entsteht eine tief blaue Färbung.

6. Mit Fröhdes Reagens liefert Kodein eine grüne, allmählich in Blau übergehende Färbung.

7. Husemannsche Reaktion: Wie bei Morphin.

8. Pellagrische Reaktion: Wie bei Morphin.

### *Thebain.*

1. Thebain löst sich in konz. Schwefelsäure mit tief orangeroter Färbung, die bei vorsichtigem Erwärmen in Gelb übergeht.

2. Marquissche Reaktion: Tief orangerot (dieselbe Färbung wie mit reiner konz. Schwefelsäure).

3. Wasickys Reagens: Gelbrot; mit dem verd. Reagens nach Ekkert ebenfalls gelbrot, aber tiefer als mit dem konz.

4. Reaktion mit Zucker und Schwefelsäure: Rotorange, beim Betrachten in dünner Schicht gelborange.

5. Reaktion mit Schwefelsäure und Kaliumarsenat (Ausführung wie bei Kodein): Bei Zimmertemperatur orangerot, bei schwachem Erwärmen dunkelgrün, nach längerem Stehen mitunter vom Rande her violett.

6. In Fröhdes Reagens löst sich Thebain zunächst mit grüner Färbung, die schnell nach Braun bis Rotbraun umschlägt. Mit konz. Fröhdes Reagens (0,05 g Ammoniummolybdat in 1 ccm konz. Schwefelsäure) entsteht sofort eine schwarzgrüne Färbung; sie wird bald braun und dann allmählich vom Rande her zunächst grün und schließlich blau.

7. In 25- bis 30prozentiger Salpetersäure löst sich Thebain farblos; erst allmählich entsteht eine gelbliche, schließlich eine orange Fär-

bung. Mit konz. Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) tritt sogleich Gelbfärbung auf, die bald in Orange übergeht.

8. Verreibt man etwas Thebain mit Quecksilber(I)-nitrat und befeuchtet das Gemisch mit einigen Tropfen Wasser, so färbt es sich allmählich grau. Diese Reaktion ist nach C. Reichard<sup>88)</sup> charakteristisch für Thebain und kann zu seinem Nachweis neben Narkotin, Narcein und Papaverin dienen. Auch Morphin und Kodein geben diese Reaktion nicht; Apomorphin gibt sogleich eine rötlichgraue Färbung.

9. Thebain soll nach Angaben der Literatur<sup>82)</sup> die Pellagrische Reaktion geben. Bei der Nachprüfung zeigte es sich aber, daß wohl auf Zusatz von Jodlösung die Grünfärbung eintrat, aber beim Schütteln mit Aether blieb dieser farblos. Da Thebain gegen Säuren empfindlicher ist als Morphin und Kodein, ist längeres Erhitzen zu vermeiden. Die Reaktion wird zweckmäßig in folgender Weise ausgeführt.

Wenig Thebain wird in einem kleinen Reagenzglas mit 2 Tropfen konz. Schwefelsäure über der Sparflamme vorsichtig bis zur Gelbfärbung erwärmt. Dann werden 2 ccm Wasser und Natriumbicarbonat bis zur schwach alkalischen Reaktion zugegeben; auf Zusatz einiger Tropfen verd. Jodlösung entsteht eine grüne Färbung.

### *Narkotin.*

1. Erwärmt man wenig Narkotin mit etwa 2 ccm einer Mischung von 10 ccm konz. Schwefelsäure und 1 Tropfen Eisen(III)-chloridlösung, so tritt eine rote Färbung auf.

2. Dampft man eine Lösung von wenig Narkotin in 1 ccm verd. Schwefelsäure auf dem Wasserbade ein, so entsteht zunächst eine grünlichgelbe, dann eine gelbrote, schließlich eine schmutzigröte Färbung. Durch eine Spur Salpetersäure wird der Rückstand tief rotviolett.

3. Marquissche Reaktion: Sofort violett, allmählich grünlichgelb, unter der Quarzlampe grüne Fluoreszenz.

4. Wenig Narkotin ergibt beim Erwärmen mit einigen Tropfen Wasickys Reagens eine orangerote Färbung. Mit dem verd. Reagens nach Ekkert tritt bei Zimmertemperatur sofort eine tief grüne Färbung auf.

5. Werden 2 bis 10 mg Narkotin mit 20 Tropfen konz. Schwefelsäure und 1 bis 2 Tropfen 1prozentiger Rohrzuckerlösung unter Umrühren etwa 1 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, so färbt sich die Mischung nacheinander grünlichgelb, gelb, braun, braunviolett und schließlich rein violett; beim Erkalten nimmt die Farbtiefe noch zu<sup>89)</sup>. Apomorphin, Morphin, Kodein, Thebain, Narcein und Papaverin geben unter diesen Bedingungen nur braune bis braunrote Färbungen.

6. Löst man wenig Narkotin in etwa 1 ccm konz. Schwefelsäure und gibt ein Körnchen Kaliumarsenat hinzu, so entsteht bei schwachem Erwärmen eine blutrote Färbung.

<sup>88)</sup> C. Reichard: Pharm. Zentrh. 47, 623 (1906).

<sup>89)</sup> A. Wangerin: Pharmaz. Ztg. 48, 667 (1903).



7. Narkotin gibt beim Verreiben mit einigen Tropfen Fröhdes Reagens sofort eine grüne Färbung, die bald in eine rötlichgelbe umschlägt. In konz. Fröhdes Reagens (0,05 g Ammoniummolybdat in 1 ccm konz. Schwefelsäure) löst sich Narkotin mit grüner Farbe, die nach kurzer Zeit in ein tiefes Rot und schließlich vom Rande her in Blau übergeht.

### *Narcein.*

1. In einer Mischung von 2 Teilen konz. Schwefelsäure und 1 Teil Wasser löst sich Narcein fast farblos; bei vorsichtigem Erwärmen färbt sich die Flüssigkeit zunächst gelb und dann rot. Dampft man Narcein auf dem Wasserbad mit verd. Schwefelsäure ein, so entsteht, wenn eine bestimmte Säurekonzentration erreicht ist, eine kirschrote Färbung.

2. Marquissche Reaktion: Rotbraun, allmählich vom Rande her grün, schließlich braun.

3. Wasickys Reagens: Bei Zimmertemperatur gelb, allmählich gelbrot, beim Erwärmen tief gelbrot; mit dem verd. Reagens nach Ekkert bei Zimmertemperatur sofort braun.

4. Reaktion mit Zucker und Schwefelsäure: Gelbbraune Färbung.

5. Verreibt man in einem Porzellanschälchen 10 bis 20 mg Resorcin mit 10 Tropfen konz. Schwefelsäure, gibt etwas Narcein (2 bis 5 mg) hinzu und erwärmt die gelbbraune Flüssigkeit kurze Zeit auf dem Wasserbad, so färbt sie sich tief rotviolett<sup>90)</sup>. Die übrigen hier zu besprechenden Alkaloide liefern unter diesen Bedingungen andere und viel weniger intensive Färbungen (Morphin und Kodein blaßrot; Thebain zunächst tief braunrot, beim Erwärmen Aufhellung nach Orange; Narkotin gelbrot; Papaverin schwach gelbrot).

6. Reaktion mit Schwefelsäure und Kaliumarsenat (Ausführung wie bei Kodein und Thebain): Bei Zimmertemperatur grünlichbraun, bei schwachem Erwärmen violettbraun bis rotbraun.

7. Fröhdes Reagens: Vorrübergehend grün, schnell braun, dann grünlichgelb. Mit konz. Fröhdes Reagens entsteht sofort eine dunkelgrüne Färbung; sie wird bald schmutzigbraun, dann rotbraun und allmählich vom Rande her blau.

8. Verreibt man auf einem Objektträger wenig Narcein mit einem kleinen Tropfen Wasser, bringt daneben einen Tropfen Jodlösung und deckt ein Uhrglas darüber, so wird das Narcein durch die Joddämpfe blau gefärbt. Morphin, Kodein, Thebain, Narkotin und Papaverin geben diese Reaktion nicht.

### *Papaverin.*

In der älteren Literatur sind mehrere Reaktionen für Papaverin angegeben, die nicht ihm selbst zukommen, sondern durch Verunreinigungen bedingt sind. Insbesondere haben A. Pictet und G. H. Kramers<sup>76)</sup> darauf hingewiesen, daß die meisten dieser Farbreaktionen durch das im Handelspapaverin enthaltene Kryptopin verursacht und von reinem Papaverin nicht gegeben werden. In der neue-

<sup>90)</sup> A. Wangerin: Pharmaz. Ztg. 47, 916 (1902).

ren Literatur sind nun einerseits auch Reaktionen angeführt, die nach Pictet und Kramers dem Papaverin nicht zukommen, andererseits sind die Reaktionen, bei denen Pictet und Kramers mit reinem Papaverin keine Färbung erhielten, nicht angeführt. So gibt z. B. Ekkert<sup>82)</sup> nur drei Farbreaktionen an. Da über diese drei Reaktionen keine Zweifel bestehen, sollen sie zuerst beschrieben werden.

1. Reines Papaverin löst sich in konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur farblos; erst beim Erwärmen tritt allmählich eine violette Färbung auf. Kryptopinhaltiges Papaverin erzeugt schon in der Kälte eine blauviolette Färbung.

2. Marquissche Reaktion: Purpurrot.

Diese beiden Reaktionen sind auch in das DAB. 6 aufgenommen worden.

3. Gibt man zu etwa 10 mg Papaverin oder salzsaurem Papaverin ungefähr 20 mg trockenes Zinkchlorid und 5 Tropfen Benzoylchlorid und erwärmt über einer kleinen Flamme sehr vorsichtig, so färbt sich die Flüssigkeit gelbbrot bis rot, verblaßt dann und wird gelb mit grüner Fluoreszenz. Nach Zusatz von 1 bis 2 ccm Weingeist erhält man eine in der Durchsicht gelbe, in der Aufsicht grün fluoreszierende Lösung, die unter der Quarzlampe gelbgrün leuchtet<sup>81 82 83)</sup>. Erfassungsgrenze 20 %, Grenzkonzentration 1:100 000. Diese Reaktion soll auch den Nachweis des Papaverins neben anderen Alkaloiden gestatten, nur das Perparin (synthetisches Ersatzmittel des Papaverins, bei dem die vier Methoxylgruppen durch Aethoxylgruppen ersetzt sind) verhält sich ganz ähnlich wie Papaverin.

W. Awe<sup>93)</sup> hat die folgende Modifikation dieser Reaktion vorgeschlagen. Löst man etwa 5 mg Papaverin in 3 ccm Essigsäureanhydrid, erhitzt die Lösung auf etwa 80° und versetzt dann mit 5 Tropfen konz. Schwefelsäure, die man vorsichtig aus einer Pipette zutropfen läßt, so fluoresziert die Lösung lebhaft gelblichgrün. Die Fluoreszenz bleibt beim Verdünnen mit Alkohol (vorsichtig zugeben!) bestehen und tritt beim Betrachten unter der Quarzlampe noch deutlicher in Erscheinung. Erfassungsgrenze < 50 %.

Über die sonstigen Reaktionen des Papaverins ist nach den vorliegenden Angaben kein sicheres Bild zu gewinnen. Bei der Nachprüfung ergab ein als kryptopinfrei bezeichnetes Papaverinhydrochlorid (Verkaufskontor der Deutschen Opiate-Hersteller G. m. b. H., Berlin) Färbungen mit Fröhdes und mit Mandelins Reagens. Nach Pictet und Kramers soll aber reines Papaverin mit diesen Reagenzien keine Färbung geben. Um nun zu entscheiden, ob die erhaltenen Reaktionen tatsächlich dem Papaverin zukommen, oder ob das vorliegende Präparat noch nicht genügend rein war (mit konz. Schwefelsäure lieferte es bei Zimmertemperatur keine Färbung), wurde ein Teil nach den Angaben von Pictet und Kramers gereinigt. Zu diesem Zwecke wurde aus dem Hydrochlorid zunächst durch Versetzen der wäßrigen Lösung mit Natriumacetat die freie Base her-

<sup>81)</sup> L. Ekkert: Pharm. Zentrh. 74, 24 (1933).

<sup>82)</sup> L. Ekkert: Pharm. Zentrh. 75, 545 (1934).

<sup>83)</sup> W. Awe: Pharm. Zentrh. 77, 157 (1936).

gestellt und diese dann in das schwer lösliche Oxalat übergeführt. Nachdem zur weiteren Reinigung aus heißem Wasser umkristallisiert worden war, wurde schließlich die freie Base abgeschieden. Mit dem so gereinigten Papaverin und dem ursprünglichen Papaverinhydrochlorid wurden die folgenden Reaktionen ausgeführt.

**Schwefelsäure und Kaliumarsenat:** Die Lösung von wenig Papaverin in 1 ccm konz. Schwefelsäure wurde auf Zusatz einiger Körnchen Kaliumarsenat bei Zimmertemperatur nicht verändert. Beim Erwärmen färbte sich die Flüssigkeit violett, und zwar schneller und intensiver als mit reiner konz. Schwefelsäure. Beide Präparate verhielten sich gleich. Nach Pictet und Kramers soll Schwefelsäure mit Zusatz von Arsensäure in der Kälte keine Färbung geben, was somit bestätigt werden konnte.

**Erdmanns Reagens** (10 Tropfen Salpetersäure von der Dichte 1,25 werden zu 20 ccm Wasser und von dieser Mischung 10 Tropfen zu 20 ccm konz. Schwefelsäure gegeben): Beide Präparate lösten sich in Erdmanns Reagens mit nur ganz schwach gelblichgrüner Färbung, also beinahe farblos, was als übereinstimmend mit den Angaben von Pictet und Kramers betrachtet werden kann, die keine Färbung beobachteten. Nach der Zusammenstellung von R. Seka<sup>94)</sup> soll eine schmutzviolette, allmählich blaugrün werdende Färbung auftreten. Dieselben nicht zutreffenden Angaben finden sich auch in einer Abhandlung von Lillig<sup>94)</sup> über „Konzentrierte Schwefelsäure und konzentrierte Schwefelsäure mit Zusätzen als Alkaloidfarbreagenzien“.

Anders ist das Verhalten des Papaverins, wenn die Salpetersäure in höherer Konzentration als in Erdmanns Reagens angewandt wird. So soll nach L. Ekkert<sup>92)</sup> eine Mischung von etwa 10 mg Papaverin und 5 Tropfen konz. Schwefelsäure durch 1 Tropfen konz. Salpetersäure dunkelrot gefärbt werden. Bei der Nachprüfung ergab dagegen das gereinigte Präparat eine braune, sehr schnell in Orange übergehende Färbung, das käufliche Hydrochlorid eine fast schwarzbraune, allmählich heller werdende Färbung.

**Fröhdes Reagens:** Mit Fröhdes Reagens lieferten beide Präparate eine grüne Färbung, die beim Erwärmen in Violett und nach längerem Stehen wieder in Grün überging. Mit konz. Fröhdes Reagens trat die Grünfärbung schneller und intensiver auf und ging beim Stehen bei Zimmertemperatur allmählich in Blau über.

Auch R. Lillig<sup>94)</sup> gibt an, daß Fröhdes Reagens durch Papaverin bei Zimmertemperatur grün gefärbt wird. Nach Pictet und Kramers soll dagegen gereinigtes Papaverin in der Kälte keine Färbung geben, was somit nicht bestätigt werden konnte. Wenn aber, wie Seka anführt, zunächst eine violettblaue und schließlich eine gelbe Färbung auftritt, so ist das Papaverin sicher verunreinigt.

**Mandelins Reagens** (Lösung von 1 g Ammoniumvanadat in 100 ccm konz. Schwefelsäure): Beide Präparate lieferten mit Mandelins Reagens sofort eine olivgrüne Färbung, die allmählich vom Rande her blau bis violett und schließlich gelbbraun wurde.

<sup>94)</sup> R. Lillig: Pharmaz. Ztg. 78, 910 (1933).



Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Angaben von Pictet und Kramers, wonach gereinigtes Papaverin mit Mandelins Reagens keine Färbung geben soll. Seka gibt an: Blaugrün, allmählich blau, Lillig: violett, bläulich, orange gelb.

Reagens von Lafon: Einige mg Alkaloid wurden mit 2 ccm einer Mischung gleicher Teile Alkohol und konz. Schwefelsäure erwärmt und mit einem Tropfen Eisen(III)-chloridlösung versetzt. Bei Zugabe des Eisenchlorids nach dem Erkalten trat keine stärkere Färbung auf als bei einem Blindversuch ohne Alkaloid, bei Zugabe in der Wärme entstand eine gelbbraune Färbung. Beide Präparate verhielten sich gleich.

Nach Pictet und Kramers soll mit dem Reagens von Lafon eine sehr helle gelbgrüne Färbung auftreten, die bald gelb wird. Die gleichen Angaben finden sich bei Seka.

Reagens von Labat: Einige mg Alkaloid wurden in einer Mischung von 0,1 ccm 5prozentiger alkoholischer Gallussäurelösung und 2 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Bei Zimmertemperatur blieb die Flüssigkeit farblos, ebenso bei schwachem Erwärmen. Erst bei längerem Stehen der erwärmten Flüssigkeit trat eine hellviolette Färbung auf (Wirkung der warmen konz. Schwefelsäure auf Papaverin). Beide Präparate verhielten sich gleich. Pictet und Kramers beobachteten ebenfalls in der Kälte keine Färbung.

Resorcinschwefelsäure: Nach Beobachtungen von L. Ekkert<sup>92)</sup> soll eine Mischung von etwa 10 mg Papaverin, 5 mg Resorcin und 3 bis 5 Tropfen konz. Schwefelsäure beim Erhitzen eine scharlachrote Färbung annehmen. Bei der Nachprüfung ergaben beide Präparate eine schwache gelblichrote Färbung.

Wasickys Reagens: Beim Erwärmen mit Wasickys Reagens trat bei beiden Präparaten eine schwache Orangefärbung auf. Dieses Verhalten des Papaverins ist auch von Wasicky<sup>85)</sup> angegeben worden. Mit dem verdünnten Reagens nach Ekkert trat die Orangefärbung schon bei Zimmertemperatur auf und war stärker als mit dem konz. Reagens beim Erwärmen.

Die Nachprüfung der Reaktionen des Papaverins hat somit folgendes ergeben.

1. Im Gegensatz zu Pictet und Kramers gibt auch gereinigtes Papaverin mit Fröhdes und Mandelins Reagens Färbungen. 2. Auch in der neueren Literatur finden sich noch Angaben über Farbreaktionen des Papaverins, die nicht zutreffen. 3. Zwischen dem als kryptopinfrei bezeichneten Handelspräparat von Papaverinhydrochlorid und dem nach den Angaben von Pictet und Kramers gereinigten Papaverins besteht im Verhalten gegen Farbreagenzien kaum ein Unterschied.

#### b) FÄLLUNGSREAKTIONEN.

Neben den Farbreaktionen sind auch mikrochemische Fällungsreaktionen zum Nachweis der Opiumalkaloide vorgeschlagen worden. Obwohl diese den Farbreaktionen häufig überlegen sind, so finden sie doch weniger Anwendung, da sie nicht so einfach auszuführen sind. Für die mikrochemische Identifizierung kommen vor allem die in

kristallisierter Form abgeschiedenen freien Basen, sowie die mit Kaliumbromid-Quecksilber(II)-chlorid und Cäsium-Cadmiumjodid entstehenden gut kristallisierenden Verbindungen in Betracht. Näheres hierüber ist besonders aus der Arbeit von M. Kerbosch<sup>74)</sup> zu ersehen.

Vor kurzem haben L. Kofler und F. A. Müller<sup>95)</sup> vorgeschlagen, zur Identifizierung von Alkaloiden die Schmelztemperaturen der auf einem Objektträger ausgefällten und ausgewaschenen Pikrate, Pikrolonate und Styphnate mit dem Mikroschmelzpunktsapparat zu bestimmen. Sie gelangen so zu einem Arbeitsgang, der es in den meisten Fällen gestattet, systematisch und ohne Herumprobieren das vorliegende Alkaloid zu identifizieren oder zum mindesten die Zahl der in Betracht kommenden Alkaloide wesentlich einzuschränken.

Die Opiumalkaloide zeigten hierbei folgendes Verhalten.

### *Morphinhydrochlorid.*

Pikrinsäure: Amorphe Fällung, die sich beim Auswaschen auflöst.

Pikrolonsäure: Sphärolithe, lange Nadeln und manchmal auch warzenförmige Kristalle, deren Schmelzpunkte zwischen 186 und 191° liegen, in den meisten Fällen scharf bei 190–191°.

Styphninsäure: Amorphe Fällung, teilweise nur Trübung, die sich beim Auswaschen auflöst.

Der Nachweis des Morphins ist demnach hauptsächlich auf Grund der Fällung mit Pikrolonsäure möglich.

### *Kodeinhydrochlorid.*

Pikrinsäure: Amorphe Fällung, aus der bisweilen große Sphärokristalle auswachsen, die zwischen 202 und 208° schmelzen. Mitunter wurde auch schon bei 140–150° ein Schmelzen beobachtet, wobei es sich anscheinend um die amorphen Teile der Fällung handelte.

Pikrolonsäure: Nach dem Ritzen und Stehenlassen treten sehr schöne Kristalle auf, die an Schuppen von Schmetterlingsflügeln erinnern und oft in Rosetten angeordnet sind. Bei etwa 224–226° tritt in manchen Kristallen eine teilweise Verflüssigung ein, ohne daß aber unmittelbar anschließend ein vollständiges Schmelzen erfolgt, so daß der äußere Umriß der Kristalle erhalten bleibt. Der eigentliche Schmelzpunkt liegt bei 229–232°. In einzelnen Fällen wurden allerdings auch niedrigere Schmelzpunkte beobachtet, so daß die Grenzen für die Schmelzpunkte mit 212–232°<sup>96)</sup> angegeben werden müssen.

<sup>95)</sup> L. Kofler und F. A. Müller: Mikrochemie 22, 43 (1937).

<sup>96)</sup> Die sich über ein größeres Intervall erstreckenden Temperaturangaben sollen hier und in anderen Fällen nicht besagen, daß sich das Schmelzen oder die Zersetzung über diesen ganzen Temperaturbereich hinziehen, sondern daß bei der Ausführung vieler Versuche Zersetzungstemperaturen beobachtet wurden, die in diesem Bereiche liegen.

Die eigenartige Form des Pikrolonats ist ein ausgezeichnetes Merkmal für die Erkennung des Kodeins.

Styphninsäure: Amorphe Fällung, die beim Auswaschen leicht löslich ist und nach dem Trocknen nur Ränder zurückläßt. Das Styphnat ist demnach für den Nachweis des Kodeins wenig brauchbar.

### *Thebain.*

Pikrinsäure: Amorphe Fällung, die auch nach sorgfältigstem Auswaschen unscharf zwischen 110 und 135° schmilzt.

Pikrolonsäure: Amorphe Fällung, die zwischen 186 und 199° schmilzt. Unter Umständen tritt Verkohlung ein.

Styphninsäure: Amorphe Fällung, die zwischen 126 und 132° schmilzt.

### *Narkotinhydrochlorid.*

Pikrinsäure: Amorphe Fällung, die zwischen 98 und 103° schmilzt.

Pikrolonsäure: Nach dem Erwärmen entstehen Nadeln, die unter Sublimation bei 210—212° schmelzen.

Styphninsäure: Amorphe Fällung, die bei 119—124° schmilzt.

### *Narceinhydrochlorid.*

Pikrinsäure: Breite Nadeln, oft in Rosetten zusammenliegend, auch kammartige Bildungen, dazwischen außerdem kleine Körner von unregelmäßigem Umriß. Schmelztemperaturen zwischen 111 und 118°, vereinzelt höher bis 133°.

Pikrolonsäure: Die Fällung besteht teils aus Sphärökristallen, teils aus anscheinend amorphen Klümpchen, aus denen haarfeine Nadeln herausragen, sowie seltener aus kleinen farblosen Kristallen. Die Schmelzpunkte zeigen auch nach sorgfältigstem Auswaschen wenig Übereinstimmung.

Styphninsäure: Die Fällung besteht aus kleinen regelmäßigen Sechsecken, die bei stärkerer Vergrößerung aus einer Zusammenlagerung kleiner Kristalle entstanden zu sein scheinen. Manchmal ist die Zusammenlagerung weniger ausgeprägt, dann entstehen warzenförmige Gebilde; auch sechsstrahlige Sterne kommen vor. Die Schmelztemperaturen sind wenig übereinstimmend, dagegen ist das Bild der Fällungen so charakteristisch, daß es eine Erkennung des Narceins ermöglicht.

### *Papaverinhydrochlorid.*

Pikrinsäure: Kristalline Fällungen, die unregelmäßig schmelzen.

Pikrolonsäure: Die Fällung besteht aus einem amorphen Niederschlag und Nadeln, die zur Bestimmung des Schmelzpunktes wenig geeignet sind. Durch Mikrosublimation im luftverdünnten Raum bei 170—180° entstehen baumartig verzweigte Kristallbüschel, die bei 204—212° schmelzen.

Styphninsäure: Amorphe Fällung, die bei 162° heller wird und zwischen 165 und 176° schmilzt.

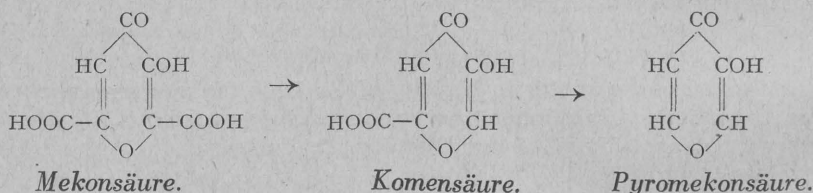


## Sonstige Inhaltsstoffe.

### Mekonsäure und Mekonin.

Bekanntlich kommen die Alkaloide in den Pflanzen und den daraus bereiteten Drogen fast immer an Säuren gebunden vor. Dabei handelt es sich meistens um die verbreiteten Pflanzensäuren, in einigen Fällen aber auch um Säuren, die für die betreffenden Pflanzen charakteristisch sind. Eine solche für die Mohnpflanze charakteristische Säure ist die Mekonsäure, die im Opium zu etwa 3 bis 5% enthalten ist. Daneben sind die Alkaloide zum Teil an Milchsäure und Schwefelsäure gebunden.

Die Mekonsäure ist eine Oxypyrrondicarbonsäure; ihre Konstitution ist durch die Synthese von H. Thoms und R. Pietrulla<sup>97)</sup> bestätigt worden. Sie ist nahe verwandt mit der in *Chelidonium majus* und *Veratrum album* vorkommenden Chelidonsäure, deren Oxyderivat sie darstellt. Beim Kochen mit Salzsäure geht Mekonsäure unter Abspaltung von CO<sub>2</sub> in Komensäure, bei der trockenen Destillation in Pyromekonsäure (Oxypyron) über. Komensäure ist auch im Opium aufgefunden worden<sup>98)</sup>.



Mekonsäure kristallisiert in Tafeln oder Blättchen mit 3 Mol. H<sub>2</sub>O; sie hat keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich beim Erhitzen. In Wasser und Alkohol ist sie in der Kälte schwer, in der Hitze leicht löslich. Mit Eisen(III)-chlorid gibt sie eine blutrote Färbung, die auch beim Erwärmen bestehen bleibt. Mekonsäure ist eine ziemlich starke Säure und kann unter Verwendung von Dimethylaminoazobenzol als Indikator als zweibasische Säure titriert werden.

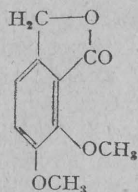
Von den Salzen<sup>99)</sup> der Mekonsäure kommen Calciummekonat und Calciumammoniummekonat als Verunreinigungen des Morphins bei seiner Bestimmung im Opium in Betracht. Calciummekonat, C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Ca, scheidet sich beim Versetzen einer Ammoniummekonat-Lösung mit Calciumchloridlösung als gelblichweißer Niederschlag ab. Es ist in Wasser und verd. Ammoniak schwer löslich, 1 l 0,1 n NH<sub>3</sub> löst bei 18° 0,0973 g Calciummekonat. Die wäßrige Lösung des Salzes reagiert gegen Dimethylaminoazobenzol und Jodeosin neutral. Beim Calciumammoniummekonat, C<sub>7</sub>HO<sub>7</sub>NH<sub>4</sub>Ca · 2H<sub>2</sub>O, das sich bei längerem Stehen ammoniakalischer Opiumauszüge abscheiden kann, ist auch das Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe an der Salzbildung beteiligt; es reagiert da-

<sup>97)</sup> H. Thoms und R. Pietrulla: Ber. pharm. Ges. 31, 4 (1921).

<sup>98)</sup> M. Th. Koks: Pharm. Weekblad 59, 438 (1922); Chem. Zbl. 1922, IV, 201.

<sup>99)</sup> M. Faul: Diss. München 1916.

her gegen Jodeosin alkalisch. In Wasser und verdünntem Ammoniak ist es wesentlich leichter löslich als Calciummekonat, 1 l 0,1n  $\text{NH}_3$  löst bei Zimmertemperatur 1,278 g Calciumammoniummekonat.



*Mekonin.*

Beim Nachweis von Opium, z. B. in toxikologischen Fällen, spielt mitunter neben der Mekonsäure auch das Mekonin eine Rolle. Es findet sich im Opium zu etwa 0,3 % und kann außerdem als Spaltprodukt des Narkotins erhalten werden.

Mekonin ist das Lacton der Mekoninsäure. Es bildet farblose Prismen, die bei  $102,5^\circ$  schmelzen und unzer setzt sublimieren. Es löst sich schwer in kaltem, gut in heißem Wasser, leicht in Alkohol, Aether, Benzol und Chloroform. Mit Alkalien bildet es leicht lösliche Salze der Mekoninsäure.

Von H. Smith<sup>100)</sup> wurde Mekonoisin  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$  angegeben.

### *Weitere Säuren.*

Außer den erwähnten Säuren werden in älteren Arbeiten<sup>101)</sup> noch angegeben: Äpfel-, Wein-, Citronen-, Essig- und Bernsteinsäure. Diese Säuren liegen zum größten Teil als Salze vor.

### *Indifferente Substanzen.*

An indifferenten Substanzen finden sich im Opium Zucker, Schleim, Pektinstoffe, Gummi, Kautschuk, Harz, Eiweiß<sup>102)</sup> und Wachs<sup>102)</sup>. Das Wachs besteht aus Palmitin- und Cerotinsäurecerylester neben unverseifbaren Anteilen (28,7 %).

### *Fermente.*

H. E. Annett<sup>103)</sup> konnte im Milchsaft des indischen Mohns oxydierende Fermente nachweisen, vielleicht auch etwas Protease, aber keine Amylase, Maltase, Invertase, Urease und kein Emulsin. Oxydierende Fermente (Peroxydase, Dehydrase) werden auch von W. I. Nilow, W. P. Nilowa und A. T. Troschtschenko<sup>47)</sup> angegeben.

### *Anorganische Bestandteile.*

Opium enthält etwa 3 bis 5 % Asche mit viel Kalium und Schwefelsäure<sup>104)</sup>. Die Bestimmung des Aschegehaltes wird vom DAB. 6 nicht vorgeschrieben. Auch Ammoniumsalze sind vorhanden; der Gehalt an  $\text{NH}_3$  beträgt durchschnittlich 0,2 %<sup>105)</sup>.

<sup>100)</sup> H. Smith: Pharm. Journ. [3] 8, 981 (1878).

<sup>101)</sup> Vgl. C. Wehmer: l. c. S. 380.

<sup>102)</sup> O. Hesse: Ber. dtsch. chem. Ges. 3, 637 (1870).

J. N. Rakshit: Analyst 43, 321 (1918); 51, 491 (1926); Chem. Zbl. 1919, I, 958; 1927, I, 328.

<sup>103)</sup> H. A. Annett, Biochemical Journ. 16, 765 (1922); Chem. Zbl. 1923, III, 564.

<sup>104)</sup> C. J. H. Warden: Ber. dtsch. chem. Ges. 11, 1837 (1878).

<sup>105)</sup> J. L. Thomson: Pharmaceutical Journ. 105, 550 (1920); Chem. Zbl. 1921, II, 769.

## B. MOHNKAPSELN.

Unreife Mohnkapseln, *Fructus Papaveris immaturi*, enthalten die gleichen Inhaltsstoffe wie das Opium, nur in stärkerer Verdünnung. Insbesondere durch den ungleichen Reifegrad der Früchte sind die Schwankungen im Gehalt an Opiumstoffen sehr beträchtlich. Durchschnittlich wird der Gesamtalkaloidgehalt zu etwa 0,1% angegeben. Der Gehalt an Morphin wurde von Allan Malin<sup>106)</sup> zu 0,02 und 0,05% in unreifen und 0,018% in reifen Kapseln gefunden, von A. Heiduschka<sup>107)</sup> in reifen Kapseln zu 0,0171 und 0,0684%. L. van Itallie und A. J. Steenhauer<sup>108)</sup> fanden als höchsten Morphingehalt der Mohnfrüchte 0,5%. Dagegen geben H. M. Wüest und A. J. Frey<sup>109)</sup> für reife, trockene Mohnkapseln 0,3 bis 0,5% Morphin als Durchschnitt und 0,9% als Höchstwert an; in den Stengeln wurden nur etwa 0,015% Morphin gefunden. Von J. C. Jespersen<sup>110)</sup> wurde in dänischem Mohn folgender Morphingehalt festgestellt: in den Köpfen 0,35%, in den Stengeln 0,15%, in den übrigen Pflanzenteilen 0,20%, berechnet auf die ganze getrocknete Pflanze 0,25%.

Nach Befunden von Allan Malin<sup>106)</sup> nimmt während der Reife der Morphingehalt der Mohnkapseln ab, während der Gehalt an Narkotin und Kodein steigt. Dagegen beobachtete C. Braga<sup>111)</sup> beim Altern von reifen Mohnkapseln weder eine Abnahme des Gesamtalkaloidgehalts, noch eine Verschiebung im Gehalt der einzelnen Alkaloide. L. Fuchs<sup>112)</sup> fand in unreifen Kapseln 0,25%, in halbreifen 0,4% und in reifen 0,3% Morphin, sonstige Alkaloide waren nicht sicher nachzuweisen. Nach eingehenden Untersuchungen von W. Küssner<sup>113)</sup> nimmt sowohl der Morphingehalt wie der Gesamtalkaloidgehalt der Mohnkapseln bei der Reife zu. So wurden bei einem Daubaer Silbermohn folgende Werte für den Gehalt an Morphin und nichtphenolischen Nebenalkaloiden gefunden.

	Morphin	Nichtphenolische Nebenalkaloide
Im Juli geerntet, Kapseln grün, unreif . . . . .	0,261 %	0,093 %
Im August geerntet, Kapseln gelblich, halbreif .	0,305 %	0,087 %
Im September geerntet, Kapseln völlig ausgereift	0,387 %	0,123 %

<sup>106)</sup> Allan Malin: Ber. dtsh. pharm. Ges. **17**, 60 (1907).

<sup>107)</sup> A. Heiduschka: Schweiz. Apoth.-Ztg. **57**, 447 (1919); Chem. Zbl. 1919, III, 887.

<sup>108)</sup> L. van Itallie und A. J. Steenhauer: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharm. Ges. **265**, 698 (1927).

<sup>109)</sup> H. M. Wüest und A. J. Frey: Festschrift Emil Barell, S. 556. Basel 1936.

<sup>110)</sup> J. C. Jespersen: Dansk. Tidsskr. Farmac. **10**, 16 (1936); Chem. Zbl. 1936, I, 2389; ref. Pharmaz. Zentr. **78**, 635 (1937).

<sup>111)</sup> C. Braga: Arch. Farmacol. sperim. **53**, 255 (1932); Chem. Zbl. 1932, II, 3576.

<sup>112)</sup> L. Fuchs: Pharmaz. Mh. **13**, 223 (1932); Chem. Zbl. 1933, I, 1476.

<sup>113)</sup> W. Küssner: Mercks Jahresbericht 1940.



Die Arbeit enthält auch Angaben über den Gehalt an Morphin, Kodein, Thebain, Papaverin und Narkotin in den Kapseln verschiedener Mohnsorten.

Der Aschengehalt der unreifen Mohnköpfe darf nach dem Erg.-B. 6 nicht mehr als 12% betragen.

## C. SAMEN.

### Fettes Öl.

Mohnsamen enthalten etwa 40 bis 50% fettes Öl. Kleberger<sup>114)</sup> gibt den durchschnittlichen Gehalt der blauen Mohnformen zu 34,6 bis 40,9%, denjenigen der weißen Formen zu 35,8 bis 48,1% an. Bei schweizerischer Saat wurden Werte zwischen 30,7 und 38,9%, bei ungarischer Saat zwischen 36,0 und 38,8%, bei dalmatinischer Saat zwischen 30,1 und 39,4% gefunden.

L. Fuchs<sup>112)</sup> hat Samen von blauem Schließmohn in verschiedenen Reifestadien untersucht und folgende Ölgehalte gefunden: ganz unreif 2,06%, halbreif 32,2% bis 38,5%, fast reif 44,5%, reif 46,0%.

Mohnöl ist blaßgelb und hat einen angenehmen Geschmack und einen schwachen, aber charakteristischen Geruch. Heiß gepreßtes Öl ist dunkelgelb bis hellrot und zeigt einen kratzenden und firnisartigen Geschmack. Das spezifische Gewicht schwankt bei 15° zwischen 0,924 und 0,927, vom Erg.-B. 6 wird die Dichte bei 20° zu 0,919 bis 0,922 angegeben. Der Brechungsexponent beträgt bei 15° 1,4772 bis 1,4774, der Erstarrungspunkt liegt bei —17 bis —19°. Die Jodzahl und die Verseifungszahl betragen nach Untersuchungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes 133 bis 143 bzw. 189 bis 198, vom Erg.-B. 6 werden die Grenzen zwischen 130 und 150 bzw. 190 bis 198 angegeben. Mohnöl wird verhältnismäßig leicht ranzig, nach dem Erg.-B. 6 soll der Säuregrad 8 nicht überschreiten.

Von A. Eibner und B. Wibelitz<sup>115)</sup> wurde für kalt geschlagenes Mohnöl die folgende Zusammensetzung ermittelt:

$\alpha$ -Linolsäure	29,5%
$\beta$ -Linolsäure	29,0%
Ölsäure	28,3%
gesättigte Säuren	7,2%
Oxysäuren	0,8%
Glycerin	4,2%
Unverseifbares	0,7%.

H. P. Kaufmann<sup>116)</sup> fand mit Hilfe der Rhodanzahl 8,88% gesättigte Säuren. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Palmitin-

<sup>114)</sup> Vgl. K. H. Bauer: Die trocknenden Öle. S. 72. Stuttgart 1928.

<sup>115)</sup> A. Eibner und B. Wibelitz: Chem. Umschau 31, 114 (1924).

<sup>116)</sup> H. P. Kaufmann: Z. angew. Chem. 41, 1046 (1928).

und Stearinsäure. Das Unverseifbare besteht zum größten Teil aus einem Sterin vom Smp. 136—137°.

Mohnöl gehört zu den trocknenden Ölen, d. h. es bildet in dünner Schicht bei Einwirkung von Luftsauerstoff einen festen Film. Der Trocknungsvorgang ist aber grundverschieden von dem beim Leinöl, und ein Mohnölfilm ist im Gegensatz zu einem Leinölfilm in Aether löslich. Dieses abweichende Verhalten des Mohnöls erklärt sich nach A. Eibner<sup>115 117)</sup> aus seiner Zusammensetzung, da es im Gegensatz zum Leinöl keine Linolensäure enthält.

### Sonstige Inhaltsstoffe.

Neben dem fetten Öl ist besonders der hohe Eiweißgehalt der Mohnsamen von Bedeutung, der die Rückstände von der Ölgewinnung, die Mohnkuchen, zu einem wertvollen Kraftfutter macht. Die Zusammensetzung von Mohnsamen verschiedener Herkunft geht aus der nachstehenden aus Ubbelohdes Handbuch der Öle und Fette (II. Band, S. 33, 2. Aufl., Leipzig 1932) übernommenen Tabelle hervor.

**Zusammensetzung von Mohnsamen verschiedener Herkunft.**

	Mach				Dietrich und König	Wolff.
	Ostindien hand- gereinigt	Ostindien fabrikmäß. gereinigt	Levante hand- gereinigt	Türkei hand- gereinigt	Mittelwerte aus verschiedenen Samen	
Gewicht von 1000 Stück Samen }	0,269 g	0,239 g	0,364 g	0,381 g		
	%	%	%	%	%	%
Wasser	4,50	4,30	4,28	3,87	8,2	17,7
Rohprotein	22,68	22,61	20,28	20,35	19,5	17,5
Eiweiß	21,60	21,52	18,42	18,88	—	—
Eiweiß, unverdaulich	2,58	2,60	2,39	2,06	—	—
Amine, Amide usw.	1,08	1,09	1,86	1,47	—	—
Rohfett	48,02	47,42	50,65	51,40	40,8	41,0
Rohfaser	5,18	5,45	5,38	5,64	5,6	6,1
Pentosane	3,44	3,60	3,05	3,20	—	—
Stickstofffreie Extraktstoffe }	9,81	9,55	10,58	9,50	18,7	15,4
Rohasche	7,14	8,15	6,61	6,84	7,2	5,3
Reinasche	6,00	6,36	5,56	5,59	—	—
Sand	0,37	0,71	0,22	0,45	—	—

<sup>117)</sup> A. Eibner: Über fette Öle. München 1922. Vgl. auch K. H. Bauer, Anm. 114.

Für die Zusammensetzung der Mohnkuchen geben Dietrich und König<sup>118)</sup> die folgenden Mittelwerte und Grenzzahlen an.

	Mittel %	Maximum %	Minimum %
Wasser	11,4	17,70	7,52
Rohprotein	36,5	40,54	27,90
Rohfett	11,5	17,07	3,80
N-freie Extraktstoffe	18,4	26,82	8,49
Rohfaser	11,2	22,27	4,90
Asche	11,0	14,50	11,10

Auch Lecithin ist in den Mohnsamen nachgewiesen worden. E. Schulze und S. Frankfurt<sup>119)</sup> fanden in wasserfreier Mohnsaat 0,25 %, während F. Mach<sup>120)</sup> 0,94 % angibt.

Über einen etwaigen Alkaloidgehalt der Mohnsamen finden sich in der Literatur keine einheitlichen Angaben. M. G. J. M. Kerbosch<sup>121)</sup> fand eine Spur Narkotin und amorphes Alkaloid, nimmt aber an, daß diese geringen Alkaloidmengen von einer Verunreinigung mit Milchsaft herrühren. In keimenden Samen ist dagegen schon nach drei Tagen eine bedeutende Menge Narkotin nachweisbar; Narkotin ist nach Kerbosch somit das erste in der Mohnpflanze sich bildende Alkaloid (s. auch unter A. Narkotolin). A. Müller<sup>122)</sup> konnte in Mohnsamen keine Alkaloide nachweisen, wenn sie vor der Untersuchung von dem anhaftenden eingetrockneten Milchsaft durch Waschen mit verdünnter Salzsäure befreit wurden. Nach L. van Itallie und J. A. van Toorenborg<sup>123)</sup> enthalten die Samen von *Papaver somniferum* var. *nigrum* geringe Mengen von Kodein und Morphin. Dagegen konnte A. Heiduschka<sup>107)</sup> in den Samen beider Mohnsorten Morphin nicht mit Sicherheit nachweisen. A. Chistoni<sup>124)</sup> fand in den Samen der in Italien kultivierten weißen Varietät des Schlafmohns nicht näher definierte giftige Alkaloide, aber kein Morphin.

<sup>118)</sup> Dietrich und König: Zusammensetzung und Verdaulichkeit der Futtermittel I, 686. 2. Aufl. 1891.

<sup>119)</sup> E. Schulze und S. Frankfurt: Landw. Versuchsst. 43, 307 (1894); Chem. Zbl. 1894, I, 434.

<sup>120)</sup> F. Mach: Landw. Versuchsst. 57, 419 (1902); Chem. Zbl. 1903, I, 237.

<sup>121)</sup> M. G. J. M. Kerbosch: Arch. Pharmaz. 248, 536 (1910). In dieser Arbeit wird auch die ältere Literatur über die Frage des Alkaloidgehalts der Mohnsamen angeführt.

<sup>122)</sup> A. Müller: Arch. Pharmaz. 252, 280 (1914).

<sup>123)</sup> L. van Itallie und J. A. van Toorenborg: Pharm. Weekbl. 52, 1601 (1915); Chem. Zbl. 1916, I, 424.

<sup>124)</sup> A. Chistoni: Arch. Farmacol. sperim. 52, 29 (1931); Chem. Zbl. 1932, I, 85.



## D. BLÄTTER.

Über den Alkaloidgehalt der Mohnblätter finden sich in der Literatur keine näheren Angaben. Der in der oben erwähnten Arbeit von J. C. Jespersen<sup>110)</sup> angeführte Morphingehalt für die „übrigen Pflanzenteile“ dürfte sich wohl im wesentlichen auf die Blätter beziehen. Wir beabsichtigen, bei unseren weiteren Anbauversuchen auch den Alkaloidgehalt der Blätter mit zu berücksichtigen.

Der Gehalt an Vitamin C wurde von Herrn Dr. Günther von der Anstalt für Vitaminforschung und Vitaminprüfung, Leipzig, in dem von uns 1946 angebauten Mohn bestimmt. In den nach der Blüte geernteten (11. VII.) frischen Blättern (Wassergehalt 79,8%) wurden 121 mg% Vitamin C gefunden, entsprechend 600 mg% in der Trockensubstanz. Der Gehalt an Vitamin C ist also sehr beträchtlich. Untersucht wurde eine Durchschnittsprobe verschiedener blausamiger Schließmohnsorten.

# Gehaltsbestimmung.

## A. OPIUM.

### Allgemeine Betrachtungen.

Opium wird nach seinem Gehalt an Morphin bewertet; er soll nach den Anforderungen des DAB. 6 für das bei 60° getrocknete Opium mindesten 12% betragen. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß die Wirkung des Opiums nicht allein dem Morphin zukommt, so daß häufig auch die Bestimmung anderer Alkaloide von Interesse ist.

Es ist ohne weiteres verständlich, daß eine einwandfreie Bestimmung des Morphins neben der großen Zahl der anderen Alkaloide eine schwierige Aufgabe darstellt, und an dieser Aufgabe ist seit fast 120 Jahren ununterbrochen gearbeitet worden. Die erste Vorschrift zur Bestimmung des Morphins im Opium gab der Apotheker Guillermond aus Lyon im Jahre 1828 bekannt, und bis jetzt beträgt die Zahl der veröffentlichten Vorschriften etwa 200. Wenn wir auch heute über Methoden verfügen, die unter sich gut übereinstimmende und für praktische Zwecke hinreichend genaue Werte liefern, so ist die Aufgabe der Morphinbestimmung durchaus noch nicht restlos gelöst, und es wird weiter an der Verbesserung der bekannten und der Auffindung neuer Methoden gearbeitet.

Von den zahlreichen zur Bestimmung des Morphins im Opium vorgeschlagenen Verfahren sind zwei in verschiedenen Modifikationen in die Arzneibücher aufgenommen worden, das Ammoniak- und das Kalkverfahren. Die Methode des DAB. 6 ist eine Modifikation des Ammoniakverfahrens. Hierbei werden zunächst durch Ausziehen des Opiums mit Wasser das Morphin und ein Teil der Nebenalkaloide in Lösung gebracht. Beim Versetzen des schwach sauren Auszuges mit wenig Ammoniak, wodurch die Reaktion annähernd neutral wird, werden die Nebenalkaloide, die schwächere Basen sind als das Morphin (insbesondere Narkotin), gefällt. Der Niederschlag wird schnell abfiltriert und verworfen. Aus dem Filtrat wird durch einen weiteren Ammoniakzusatz das Morphin abgeschieden (Optimum der Fällung  $\text{pH} = 9,0$ ), und gleichzeitig werden durch Schütteln mit Essigester noch vorhandene Reste von Nebenalkaloiden von diesem aufgenommen, während das Morphin darin fast unlöslich ist. Das ausgeschiedene Morphin wird dann abfiltriert und durch Titration bestimmt<sup>125)</sup>.

Die Trennung des Morphins und Narkotins, das nächst dem Morphin in größter Menge im Opium enthalten ist, beruht demnach auf der verschiedenen Basizität der beiden Alkaloide (Morphin  $K_b = 7,5 \cdot 10^{-7}$ , Narkotin  $K_b = 1,5 \cdot 10^{-8}$ ). Es läßt sich leicht berechnen, daß bei  $\text{pH} = 7$  die Fällung des Narkotins praktisch quantitativ ist, denn Salze einer so schwachen Base sind nur in saurer Lösung be-

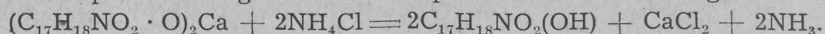
<sup>125)</sup> Über eine vereinfachte Ausführung der Bestimmung vgl. Th. Boehm, Apotheker-Ztg. 44, 88 (1929).

ständig. Eine entsprechende Berechnung ergibt für das Morphin, daß bei  $\text{pH} = 7$  auch bereits der größte Teil ausgefällt wird<sup>126)</sup> (etwa 90%). Dieser Widerspruch der Rechnung zu der Beobachtung, daß aus einem Opiumauszug durch den ersten Ammoniakzusatz kein Morphin gefällt wird, findet seine Erklärung in dem Vorhandensein von Kolloidstoffen, welche die Abscheidung des Morphins stark verzögern. Das Ammoniakverfahren ist daher nur anwendbar bei Opium, Opiumextrakt und -tinkturen, aber nicht bei Mischungen von reinen Salzen der Opiumalkaloide. Das DAB. 6 gibt deshalb für die Bestimmung des Morphins im Opium concentratum und Narcophin auf dem Kalkverfahren beruhende Vorschriften.

Der Berechnung des Morphins im Opium ist die Annahme zugrunde gelegt, daß der in Wasser lösliche Teil 60% beträgt. Weicht der Extraktgehalt hiervon ab, was häufig der Fall ist, so ist die Berechnung nicht mehr ganz richtig. Der hierdurch entstehende Fehler ist aber im allgemeinen nicht beträchtlich.

Das Verfahren des DAB. 6 zur Bestimmung des Morphins im Opium ist ein konventionelles, d. h. verschiedene Untersucher erhalten bei genauer Befolgung der Vorschrift übereinstimmende Werte, die aber nicht den wahren Morphingehalt angeben. Tatsächlich ist der Gehalt höher als der nach der Methode des DAB. 6 gefundene. Andere Verfahren können daher andere Werte liefern, und es ist deshalb immer nötig anzugeben, nach welchem Verfahren das Morphin bestimmt wurde.

Das Kalkverfahren, das, wie erwähnt wurde, vom DAB. 6 zur Bestimmung des Morphins im Opium concentratum und Narcophin vorgeschrieben wird, beruht auf folgendem Prinzip. Behandelt man Opium, ein Opiumpräparat oder ein Gemisch von Salzen der Opiumalkaloide mit Kalkmilch, so geht das Morphin infolge seiner phenolischen Hydroxylgruppe als Calciummorphinat in Lösung, während die übrigen Alkaloide, die keine sauren Gruppen enthalten, nur in die freien Basen übergeführt werden, die in Wasser schwer löslich sind. Gibt man nun zum Filtrat ein Ammoniumsalz, so wird das Calciummorphinat zerlegt und das Morphin als freie Base abgeschieden:



Das so erhaltene Morphin wird in den meisten Fällen vor der Bestimmung noch gereinigt. Neuere Formen des Kalkverfahrens sind z. B. die Vorschrift der Pharm. Helv. V und die „Internationale Methode“<sup>127)</sup>; ferner sei auf die Arbeit von K. Winterfeld, E. Dörle und C. Rauch<sup>128)</sup> verwiesen.

In neuester Zeit gehen die Bestrebungen zur Verbesserung der Morphinbestimmung vor allem dahin, Verfahren auszuarbeiten, bei denen der tatsächliche Morphingehalt des Opiums gefunden wird. Es kommt also darauf an, daß das Morphin restlos erfaßt und frei von

<sup>126)</sup> F. Reimers: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 269, 506 (1931).

<sup>127)</sup> Pharmaz. Ztg. 79, 114 (1934). — L. van Itallie: Pharmac. Weekbl. 71, 4 (1934); Chem. Zbl. 1934, I, 2170.

<sup>128)</sup> K. Winterfeld, E. Dörle und C. Rauch: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 275, 445 (1937). — C. Mannich: ebenda 279, 388 (1941).



Nebenalkaloiden und anderen Verunreinigungen zur Bestimmung gelangt. Von neueren Verfahren, denen dieser Gedanke zugrunde liegt, sollen an dieser Stelle nur das Verfahren von C. Mannich<sup>129)</sup> und das von R. Eder und E. Wäckerlin<sup>130)</sup> erwähnt werden. Bei dem Verfahren von Mannich wird das Morphin aus einem wäßrigen, unter Zusatz von Bleiacetatlösung bereiteten Opiumauszug mit 4-Chlor-1,3-dinitrobenzol als Dinitrophenyläther gefällt, worauf der Niederschlag gewogen oder titriert werden kann. Das Reagens wirkt nur auf phenolische Hydroxylgruppen unter Aetherbildung ein, und hierauf beruht die Trennung des Morphins von den nichtphenolischen Alkaloiden. Der mit Morphin entstehende Aether zeichnet sich durch hohes Kristallisationsvermögen und geringe Löslichkeit aus. Das ebenfalls mit großer Sorgfalt und Sachkenntnis ausgearbeitete Verfahren von Eder und Wäckerlin ist in der Ausführung weniger einfach als das von Mannich; ihm liegt der folgende Arbeitsgang zugrunde.

1. Totalextraktion des Morphins aus dem Opium mit Kalk und Wasser unter Zusatz von Mangansulfat. Letzteres bewirkt, daß die Menge der in den Auszug gehenden nichtalkaloidischen Extraktstoffe vermindert und dadurch die Emulsionsgefahr bei der nachfolgenden Ausschüttelung beseitigt wird.

2. Abtrennung der Hauptmenge der Nebenalkaloide und einer gewissen Menge nichtalkaloidischer Nebenstoffe aus dem Kalkauszug des Opiums durch Ausschütteln mit Benzol-Tetrachlorkohlenstoff (1:1).

3. Freimachen der Morphinbase durch Zusatz von Ammoniumsulfat und Ausschütteln des Morphins mit Chloroform-Isopropanol (3:1).

4. Filtration der Chloroform-Isopropanol-Lösung durch Aluminiumoxyd zwecks Beseitigung von fällungshemmenden Stoffen.

5. Abdestillieren des Chloroform-Isopropanols und Gewinnung des Rohmorphins (Abdampfrückstand), das noch phenolische Begleitalkaloide und kleine Reste anderer Nebenalkaloide und nichtalkaloidischer Extraktstoffe aus dem Opium enthält.

6. Aufnehmen des Rohmorphins in Alkohol, Natronlauge und Aether und Ausfällen des Reinmorphins durch Zusatz von Ammoniumchlorid.

7. Titration des Reinmorphins mit 0,1n Salzsäure und Methylrot als Indikator. —

Die eigentliche Bestimmung des Morphins nach seiner Isolierung und Reinigung erfolgt im allgemeinen durch Titration mit Salzsäure unter Verwendung von Methylrot als Indikator, die sich sehr scharf durchführen läßt<sup>131)</sup>. Früher wurde dagegen in den meisten Fällen das Morphin durch Wägung bestimmt, und auch heute wird von einigen ausländischen Arzneibüchern noch die gewichtsanalytische Bestimmung vorgeschrieben. Dabei ist vor allem zu bedenken, daß Morphin ein Molekül Kristallwasser enthält (5,94%), das je nach der Temperatur behalten oder abgegeben werden kann. Über das Verhalten des Morphins beim Trocknen liegen in der Literatur recht verschie-

<sup>129)</sup> C. Mannich: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 273, 97 (1935); 280, 386 (1942).

<sup>130)</sup> R. Eder und E. Wäckerlin, Pharmac. Acta Helv. 15, 227 (1940).

<sup>131)</sup> Näheres über die Titration des Morphins siehe W. Poethke: Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharm. Ges. 278, 109 (1940).

dene Angaben vor. Insbesondere kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, daß bei 100° getrocknetes Morphin noch das gesamte Kristallwasser enthält. Trocknet man aber Morphin oberhalb 100°, um es wasserfrei zu erhalten, so wird es unter Gelbfärbung teilweise zersetzt. Am sichersten wird Morphin ohne Zersetzung wasserfrei erhalten, wenn man es im Vakuum bei höchstens 100° trocknet.

Auch über die colorimetrische Bestimmung des Morphins liegen zahlreiche Arbeiten vor. Sie kommt besonders dann in Betracht, wenn es sich um eine rasche Orientierung über den annähernden Morphin-gehalt eines Opiummusters handelt, oder wenn nur wenig Material zur Verfügung steht. Von den hierfür vorgeschlagenen Farbreaktionen des Morphins hat sich besonders die mit salpetriger Säure (vgl. S. 279) bewährt. Sie ist zuerst von R. Fabinyi<sup>132)</sup> zur quantitativen Bestimmung vorgeschlagen worden, und neuerdings hat sie F. A. Goin<sup>133)</sup> auch für die Ermittlung des Morphingehalts im Opium angewandt. Die Genauigkeit dieses Verfahrens ließ sich nach einer Untersuchung von C. G. van Arkel<sup>134)</sup> durch Anwendung des Stufenphotometers von Zeiß erhöhen. E. F. Heeger und K. H. Bauer<sup>135)</sup> verwendeten das Verfahren von Goin bei der Untersuchung von Opium aus deutschem Mohn, wobei zum Teil nur sehr geringe Mengen zur Verfügung standen. Die Methode erwies sich als gut geeignet zur orientierenden Bestimmung. So genügte 0,1 g Opium, um ohne Anwendung eines Colorimeters feststellen zu können, ob der Morphingehalt einer Probe zwischen 5 und 10%, 10 und 15%, 15 und 20% oder über 20% lag. Ein weiteres zur annähernden Bestimmung des Morphins im Opium geeignetes Verfahren ist von L. Magendie<sup>136)</sup> angegeben worden. Er bediente sich dabei der Reaktion von G. Denigès<sup>137)</sup>, wobei durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Morphin unter Zusatz von Kupfersulfat und Ammoniak eine rote Färbung entsteht.

## Vorschriften.

### Probenahme.

Für die Bewertung einer größeren Opiummenge ist die Entnahme einer richtigen Durchschnittsprobe von ausschlaggebender Bedeutung. Es ist auch ohne weiteres einleuchtend, daß die Gewinnung einer solchen Probe bei der Beschaffenheit des Opiums nicht einfach ist. Das DAB. 6 macht hierüber nur die folgenden für kleinere Opiummengen berechneten Angaben: „Zur Herstellung des Pulvers sind die Opiumstücke von den Rumexfrüchten und den derben Blattrippen zu

<sup>132)</sup> R. Fabinyi: Chemiker-Ztg. 35, 1099 (1911).

<sup>133)</sup> F. A. Goin: An. Farmac. Biochim. 5, 93 (1934); Chem. Zbl. 1935, I, 3569.

<sup>134)</sup> C. G. van Arkel: Pharmac. Weekbl. 72, 366 (1935); ref. Pharm. Zentrh. 76, 410 (1935).

<sup>135)</sup> E. F. Heeger und K. H. Bauer: Landwirtschaftliche Jahrbücher 90, 397—429 (1940).

<sup>136)</sup> L. Magendie: Bull. Soc. Pharmac. Bordeaux 65, 157 (1927); Chem. Zbl. 1928, I, 1444.

<sup>137)</sup> G. Denigès: C. R. Acad. Sci. Paris 151, 1062 (1910); Chem. Zbl. 1911, I, 355.

befreien, zu zerschneiden und bei einer 60° nicht übersteigenden Temperatur zu trocknen.“ Nur wenig ausführlicher sind die Angaben der Pharm. Helv. V: „Für die weitere Prüfung und für die Verwendung ist das Rohopium von den Rumexfrüchten und den derberen Blattrippen möglichst zu befreien, alsdann in dünne Scheiben zu zerschneiden und, nachdem es bei einer 60° nicht überschreitenden Temperatur bis zur Pulverisierbarkeit getrocknet wurde, mittelfein (V) zu pulvern.

Mit dem so hergestellten Rohopiumpulver wird der Feuchtigkeitsgehalt und der Morphingehalt in der bei *Opium pulveratum* beschriebenen Weise bestimmt.“

Eingehende Vorschriften für die Probenahme sind von der Hygienekommission des Völkerbundes ausgearbeitet worden<sup>138)</sup>. Die sehr ausführlichen Angaben lassen sich in folgender Weise zusammenfassen:

1. Die Opiummenge, von welcher das Muster genommen wird, soll 20 Kisten (ungefähr 1500 kg) nicht übersteigen.

2. Der Inhalt jeder Kiste muß auf 100 g genau gewogen und das Gewicht notiert werden.

3. Aus jeder Kiste muß Opium entnommen werden. Die Zahl der Brote schwankt je nach der Herkunft zwischen 40 und 160, sie können untereinander ähnlich oder verschieden sein. Bei ähnlichen Broten genügt es, eins auf drei, fünf oder selbst auf zehn Brote für die Probenahme zu verwenden. Bei abweichender Beschaffenheit der einzelnen Brote muß von jedem eine Probe entnommen werden. Dabei ist auf die Gleichmäßigkeit der Masse, die Form und den Feuchtigkeitsgrad der Brote Rücksicht zu nehmen. Die einzelnen Proben sind von der Oberfläche bis zur Mitte der Brote herauszuschneiden; die ausführlichen Anweisungen für die verschiedenen Formen der Opiumbrote, sowie die zu entnehmenden Gewichtsmengen sind aus der Originalvorschrift zu ersehen.

4. Die einzelnen Opiumproben müssen innig gemischt werden. Hartes Opium wird dabei gepulvert und durch ein Sieb von höchstens 0,30 mm Maschenweite geschlagen. Weiches Opium wird am besten mit Hilfe geeigneter Maschinen zu einer gleichmäßigen Masse geknetet. Dabei ist ein Verlust oder eine Aufnahme von Feuchtigkeit zu vermeiden.

5. Von dem homogenisierten Opium werden für die Morphinbestimmung 30 bis 50 g in eine gut zu verschließende und zu versiegelnde Flasche abgefüllt. Es empfiehlt sich, für etwaige Kontrollbestimmungen weitere in gleicher Weise abgefüllte Proben zurückzustellen. Die Flaschen müssen bis zur Vornahme der Morphinbestimmung verschlossen bleiben.

Eder und Wäckerlin<sup>139)</sup> beschreiben ein Verfahren zur Gewinnung eines homogenen Analysenmusters für den Fall, daß es sich um die Untersuchung eines einzelnen mehr oder weniger weichen Opiumbrotes handelt und keine Knetmaschine verwendet werden kann:

<sup>138)</sup> Bulletin de la Fédération Internationale Pharmaceutique 1938, No. 2. Schweiz. Apoth.-Ztg. 77, 29, 41 (1939).



„Das dem Brot entnommene Muster (je nach den Verhältnissen 10 bis 250 g<sup>138</sup>) wird rasch in kleine Stücke geschnitten, gewogen und in einer tarierten, glasierten Porzellanschale so lange bei 60° getrocknet, bis es sich mit einem glasierten Pistill zerdrücken und zerreiben läßt. Das Trocknen und Zerreiben wird fortgesetzt, bis ein genügend homogenes grobes Pulver entstanden ist. Nun wischt man das Pistill mit einer Feder oder einem Pinsel ab, stellt den Gewichtsverlust fest und füllt das Pulver in eine dichtschießende Flasche ab.

Die Wägungen werden auf der Rezepturwaage so genau wie möglich vorgenommen. Wenn man glasierte Porzellanschalen und Pistille verwendet, so klebt das Opium am Schluß nicht mehr an und kann infolgedessen quantitativ durchmischt werden. Flache Porzellanschalen eignen sich nicht, weil man nicht richtig reiben kann, ohne daß Opium über den Rand gelangt. Man zerreibe noch warm, weil dann das Opium kaum elektrisch wird. Eine Feinheit der Pulverpartikel von nicht über 1 mm ist genügend.

Durch vorstehend beschriebenes Verfahren wird ein homogenes Opiumpulver erhalten, das unverändert aufbewahrt werden kann. Dieses Produkt kann nun zur Bestimmung der Restfeuchtigkeit und des Morphingehaltes benützt werden. Für erstere Bestimmung empfehlen wir das von der Völkerbundskommission angegebene Verfahren<sup>138</sup>), für letztere Bestimmung kann unsere Methode 1940 verwendet werden. Will man die Feuchtigkeit und den Morphingehalt auf das ursprüngliche Opiumbrot beziehen, so gelten folgende Berechnungsformeln:

$$\text{Gesamtfeuchtigkeit } F = F_1 + F_2 \cdot \frac{100 - F_1}{100} \text{ o/o}$$

$$\text{Morphingehalt } M = M_1 \cdot \frac{100 - F_1}{100} \text{ o/o}$$

wobei bedeuten:

$F_1$  = Feuchtigkeit des ursprünglichen Opiums, bei 60° bestimmt,

$F_2$  = Restfeuchtigkeit des bei 60° getrockneten Opiums, bei 103–105° bestimmt,

$M_1$  = Morphingehalt des bei 60° getrockneten Opiums.

#### **Bestimmung des Gewichtsverlustes beim Trocknen (Feuchtigkeit).**

Beim Trocknen des Opiums werden außer der Feuchtigkeit auch andere flüchtige Bestandteile entfernt, so daß man keine völlig genaue Bestimmung der Feuchtigkeit erzielt. Außerdem wird keine absolute Gewichtskonstanz erreicht. Wie bereits oben erwähnt wurde, wird nach der Vorschrift des DAB. 6 das Opium vor der Morphinbestimmung bei höchstens 60° getrocknet und der Morphingehalt auf das so getrocknete Opium bezogen. Eine Bestimmung der noch vorhandenen Restfeuchtigkeit wird nicht vorgeschrieben. Dagegen wird eine solche Bestimmung bei Opium pulveratum verlangt: „1 g Opiumpulver darf durch Trocknen bei 100° höchstens 0,08 g an Gewicht verlieren.“ Im Gegensatz zum DAB. 6 schreibt die Pharm. Helv. V die Bestimmung des Feuchtigkeitsgehalts auch für das bei 60° getrocknete und gepulverte Rohopium vor (vgl. oben unter Probenahme), und der Mor-

phingehalt (mindestens 10,5 %) wird auf die wasserfreie Substanz bezogen. Die Vorschrift lautet:

„Zur Bestimmung des Feuchtigkeitsgehaltes wird etwa 1 g Opiumpulver (genau gewogen) bei 103 bis 105° so lange getrocknet, bis die Gewichtsabnahme bei einstündigem Trocknen nicht mehr größer ist als 0,005 g. Der Gewichtsverlust darf bei Opiumpulver höchstens 5% betragen.“

Nach der Vorschrift der „Internationalen Methode“<sup>(127 138)</sup> wird der „Gewichtsverlust beim Trocknen“ auf folgende Weise bestimmt:

„1 g des mit einer Genauigkeit von  $\pm 5$  mg gewogenen Opiums wird in einer durch eingeschliffenen Stöpsel verschließbaren Wägeflasche 2 Stunden bei 103–105° getrocknet und gewogen. Das Trocknen wird so lange fortgesetzt, bis der Feuchtigkeitsverlust nach einstündigem Verweilen der Probe in dem Trockenofen 0,005 g nicht übersteigt. Der Gewichtsverlust wird auf 100 g des untersuchten Opiums berechnet. Der so festgestellte Verlust wird in den folgenden Formeln (vgl. Bestimmung eines Extraktgehalts) mit F bezeichnet.“

Handelt es sich um weiches Opium, so wird die Masse mit wenig Wasser verdünnt und in dünner Lage getrocknet.“

#### Bestimmung des Extraktgehaltes.

Es wurde bereits erwähnt (S. 296), daß bei der Vorschrift des DAB. 6 für die Bestimmung des Morphins im Opium ein Extraktgehalt von 60% zugrunde gelegt wird, und daß Abweichungen hiervon eine Fehlerquelle für die Morphinbestimmung darstellen. Um diese auszuschalten, wird bei manchen Verfahren eine Bestimmung des Extraktgehaltes vorgeschrieben, die dann bei der Berechnung des Morphingehaltes berücksichtigt wird. Für die „Internationale Methode“ wird die folgende Vorschrift angegeben:

„4 g des mit einer Genauigkeit von  $\pm 5$  mg gewogenen Opiums werden in einem Mörser mit 1 g Calciumhydroxyd und 10 ccm Wasser zu einer gleichmäßigen Mischung verrieben. Darauf werden weitere 10 ccm Wasser hinzugefügt, und die Mischung wird  $\frac{1}{4}$  Stunde lang unter häufigem Umrühren stehen gelassen. Dann wird die Mischung mit Hilfe von kleinen Mengen Wasser in einen vorher gewogenen Kolben gespült und ihr Gewicht durch Hinzufügen von Wasser auf 45 g gebracht (gewogen mit einer Genauigkeit von 0,1 g). Der Kolben wird zugestöpselt und während einer halben Stunde stark und andauernd geschüttelt. Danach wird der Kolbeninhalt auf ein Glasfilter Nr. 3-G-3 von Schott und Gen., Jena, oder auf ein Glasfilter analoger Art, aber derselben Porosität und gleicher Abmessungen gebracht. Man läßt zunächst unbeeinflusst filtrieren und beschleunigt dann den Prozeß durch möglichst schwache Luftverdünnung. Das Filtrat wird zum Teil für die Bestimmung des Extraktes, zum Teil für die Morphinbestimmung gebraucht (vgl. S. 305).

3 g des Filtrats werden auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand bei 103–105° solange getrocknet, bis der Gewichtsverlust nach einer Stunde Trocknen nicht mehr als 0,003 g beträgt.

Das Gewicht des Rückstands (M) dient zur Bestimmung des Extraktgehaltes (E) in 100 g Opium unter Verwendung nachstehender Formel:

$$E = \frac{(1000 + F) M}{3 - M}$$

Hierbei stellt M das Gewicht des Trockenrückstands von 3 g des Filtrats in Gramm dar und F die Prozentzahl des Feuchtigkeitsgehaltes des Opiums.“

Über die Ableitung der Formel zur Berechnung des Extraktgehaltes vgl. F. Reimers<sup>126)</sup>.

### Bestimmung des Morphins.

#### *Vorschrift des DAB. 6.*

„Man reibt 3,5 g mittelfein gepulvertes Opium (vgl. oben unter Probenahme) mit 3,5 ccm Wasser an, spült das Gemisch mit Wasser in ein Kölbchen und bringt es durch weiteren Wasserzusatz auf das Gewicht von 31,5 g. Das Gemisch läßt man unter häufigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen, filtriert es durch ein trockenes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser, setzt zu 21 g des Filtrats (= 2,44 g Opium) unter Vermeidung starken Schüttelns 1 ccm einer Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser und filtriert sofort durch ein trockenes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser in ein Kölbchen. 18 g des Filtrats (= 2 g Opium) versetzt man unter Umschwenken mit 5 ccm Essigäther und noch 2,5 ccm der Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser. Alsdann verschließt man das Kölbchen, schüttelt den Inhalt 10 Minuten lang, fügt hierauf noch 10 ccm Essigäther hinzu und läßt unter zeitweiligem, leichtem Umschwenken eine Viertelstunde lang stehen. Nun bringt man zuerst die Essigätherschicht möglichst vollständig auf ein glattes Filter von 7 cm Durchmesser, gibt zu der im Kölbchen zurückgebliebenen wäßrigen Flüssigkeit nochmals 5 ccm Essigäther, bewegt die Mischung einige Augenblicke lang und bringt zunächst wieder die Essigätherschicht auf das Filter. Nach dem Abfließen der ätherischen Flüssigkeit läßt man das Filter lufttrocken werden, gießt dann die wäßrige Lösung, ohne auf die an den Wänden des Kölbchens haftenden Kristalle Rücksicht zu nehmen, auf das Filter und spült dieses sowie das Kölbchen dreimal mit je 2,5 ccm mit Aether gesättigtem Wasser nach. Nachdem das Kölbchen gut ausgelaufen und das Filter vollständig abgetropft ist, trocknet man beide bei 100°, löst dann die Morphinkristalle in 10 ccm 0,1n Salzsäure, gießt die Lösung in ein Kölbchen, wäscht Filter, Kölbchen und Stöpsel sorgfältig mit Wasser nach und verdünnt die Lösung schließlich auf etwa 50 ccm. Nach Zusatz von 2 Tropfen Methylrotlösung titriert man mit 0,1n Kalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 1,6 ccm 0,1n Kalilauge verbraucht werden, so daß mindestens 8,4 ccm 0,1n Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Morphins erforderlich sind, was einem Mindestgehalt von 12% Morphin entspricht (1 ccm 0,1n Salzsäure = 0,02852 g Morphin, Methylrot als Indikator).



Werden 5 ccm der titrierten Flüssigkeit zu der Lösung eines Körnchens Kaliumferricyanid in 10 ccm Wasser, die mit 1 Tropfen Eisenchloridlösung und einigen Tropfen Salzsäure versetzt ist, gegeben, so muß die braunrote Farbe der Lösung in Blau umschlagen.“

### *Halbmikroverfahren von K. H. Bauer und und H. Hildebrandt.*

K. H. Bauer und H. Hildebrandt<sup>139)</sup> haben das Verfahren des DAB. 6 zu einem Halbmikroverfahren ausgearbeitet, wobei statt 3,5 g nur 0,7 oder 0,5 g Opium verwendet werden. Um die Konzentrationsverhältnisse gegenüber der Vorschrift des DAB. 6 nicht zu verändern, werden auch die Mengen aller Reagenzien auf  $\frac{1}{5}$  bzw.  $\frac{1}{7}$  reduziert. Da es nicht möglich ist, das zum Filtrieren des Opiumauszugs vorgeschriebene Papierfilter entsprechend zu verkleinern, wird hierzu ein Glasfritteneinsatz zu einem Zentrifugenglas von der Porengröße G 3 verwendet.

„0,5 g Opium werden in einem Becherglas von 10 ccm Inhalt mit 1 ccm Wasser angerührt, zu dem Brei werden dann noch 3 ccm Wasser zugegeben, worauf man 1 Stunde unter häufigem Umrühren stehen läßt. Dann bringt man die Masse in ein obengenanntes Fritteneinsatzglas und läßt die Hauptmenge der Flüssigkeit in ein Zentrifugenglas abtropfen. Zuletzt wird mit einer Handzentrifuge zuerst ganz langsam zur Vermeidung des Verstopfens der Poren, später etwas rascher, zentrifugiert. Von dem Filtrat werden 3 g mit 0,14 ccm Ammoniaklösung (17 g Ammoniakflüssigkeit DAB. 6 und 83 g Wasser) aus der Mikrobürette versetzt und hierauf sofort in gleicher Weise wie oben von der Ausfällung abzentrifugiert. Von diesem Filtrat bringt man auf einer empfindlichen Waage mit Hilfe einer zu einer Kapillare ausgezogenen Glasröhre 2,57 g entsprechend 0,2857 g Opium in einen kleinen Erlenmeyer von 15 ccm Inhalt und gibt hierzu ebenfalls mit der Mikrobürette 0,36 ccm obiger Ammoniaklösung. Hierzu gibt man 2,9 ccm säurefreien Essigester, schüttelt 10 Minuten lang und läßt darauf noch eine Viertelstunde lang stehen. Das ausgeschiedene Morphin wird nun auf einem kleinen Frittentrichter G 3, oberer Durchmesser 23 mm, abgesaugt. Das Erlenmeyerkölbchen wird mit 1,1 ccm Wasser, das mit Aether gesättigt ist, nachgespült und damit das ausgeschiedene Morphin auf dem Frittentrichter gewaschen. Dann löst man das an den Wandungen des Erlenmeyers noch anhaftende und das auf dem Frittentrichter befindliche Morphin in 10 ccm 0,1n Salzsäure und titriert mit 0,1n Natronlauge unter Zusatz von Methylrot als Indikator. 1 ccm 0,1n Salzsäure entsprechen 0,02852 g Morphin.“

Bei einer Einwaage von 0,7 g Opium werden die Mengen des Wassers und der Reagenzien entsprechend erhöht. Man verwendet dann zum Ausfällen des Morphins 3,6 g des Filtrats der ersten Ammoniakfällung, entsprechend 0,4 g Opium, fällt das Morphin mit 0,5 ccm

<sup>139)</sup> K. H. Bauer und H. Hildebrandt: Pharm. Zentrh. 78, 341 (1937).

Ammoniakflüssigkeit unter Zusatz von 4 ccm Essigester, filtriert ebenfalls durch einen Frittentrichter und löst das Morphin nach dem Abwaschen mit 1,5 ccm mit Aether gesättigtem Wasser in 10 ccm 0,1n Salzsäure und titriert die überschüssige Salzsäure mit 0,1n Natronlauge zurück.

### *Vorschrift der Pharm. Helv. V.*

„Zur Bestimmung des Morphingehaltes werden 5,00 g Opiumpulver (V) mit 10 ccm Wasser (mit der Pipette gemessen) in einer innen rauhen Reibschale sorgfältig verrieben bis ein gleichmäßiger Brei entstanden ist. Dann mischt man durch weiteres sorgfältiges Verreiben 2 g Calciumhydroxyd hinzu und hierauf 40 ccm Wasser (mit der Pipette gemessen) und rührt nun während einer halben Stunde häufig um. Hierauf filtriert man durch ein trockenes Faltenfilter von 10 cm Durchmesser.

Genau 26 ccm des Filtrates (= 2,5 g Opium) werden in ein Erlenmeyerkölbchen von 50 ccm Inhalt abgemessen. Man fügt 2,5 ccm Weingeist von 90 Vol. % und 12,5 ccm Aether hinzu, verschließt das Kölbchen und schüttelt kurz. Nach Zusatz von 1 g festem Ammoniumchlorid wird während 5 Minuten andauernd und kräftig und dann noch häufig während einer halben Stunde geschüttelt. Dann läßt man 12 Stunden lang im verschlossenen Kölbchen stehen.

Nun wirbelt man das ausgeschiedene Morphin durch kräftiges Schütteln auf und gießt den Kölbcheninhalt so vollständig wie möglich auf eine trockene Glasfilternutsche (Schott und Gen., Jena, 3 G 4 oder ein anderes Fabrikat von gleicher Porenweite und geeigneter Größe), wobei die oberen Teile der Nutsche nicht benetzt werden dürfen. Die Flüssigkeit wird unter schwachem Unterdruck vollständig abfiltriert. Nun spült man das Kölbchen durch Schütteln mit 3 ccm Aether, gießt diesen auf die Glasfilternutsche ohne zu saugen, wäscht letztere damit durch Neigen und Schwenken und saugt wieder vollständig ab. Das Auswaschen des Kölbchens und der Nutsche wird in gleicher Weise noch dreimal mit je 3 ccm Wasser wiederholt. Das Kölbchen, in welchem sich noch Reste von Morphin befinden können, und die Glasfilternutsche mit der Hauptmenge des Morphins werden bei 103—105° getrocknet. Nach dem Erkalten der Glasfilternutsche wird der oberste Teil der Innenseite, etwa 0,5 cm breit, ringsum mit Vaseline eingefettet und mit einem Stopfen auf eine 300 ccm fassende Saugflasche aufgesetzt. Im Kölbchen erwärmt man 10 ccm Methylalkohol, wodurch die letzten darin verbliebenen Morphinkristalle gelöst werden, gießt die warme Lösung auf die Glasfilternutsche ohne zu saugen, löst unter Schwenken die Hauptmenge des Morphins, saugt dann ab, und wiederholt die Operation noch zweimal mit je 10 ccm Methylalkohol. Hierauf spült man mit weiteren 10 ccm Methylalkohol aus einem kleinen Spritzfläschchen alle an der Glasfilternutsche (auch am unteren Rohrende derselben) etwa noch vorhandenen Morphinbeläge in die Saugflasche hinein; Verunreinigungen des Morphins bleiben als grauer Rückstand auf der Filterplatte zurück. Man überzeuge sich, daß das Filtrat vollständig klar ist. Sollte sich etwas Morphin ausgeschieden haben, so bringt man dasselbe durch ge-

lindes Erwärmen in Lösung. Die vollständig klare Flüssigkeit wird mit 10 Tropfen Methylrot (1 : 2000) versetzt und mit 0,1n Salzsäure bis zur schwachen Orangefärbung titriert. Hierauf verdünnt man mit 120 ccm frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser, wodurch die Farbe der Lösung wieder in Gelb umschlägt, und beendet die Titration mit 0,1n Salzsäure bis zur beginnenden Rotfärbung der Flüssigkeit.

1 ccm 0,1n HCl = 0,0285 g Morphin.

Es müssen mindestens 7,59 ccm und höchstens 7,95 ccm 0,1n HCl verbraucht werden, so daß unter Zuzählung eines mit der Bestimmung verbundenen Verlustes von 0,0285 g Morphin das Opium einen Gehalt von 9,8—10,2 % wasserfreiem Morphin entspricht.

Werden 5 ccm der titrierten Flüssigkeit zu der Lösung eines Kriställchens Ferricyankalium in 10 ccm Wasser, die mit 1 Tropfen Ferrichlorid R. und einigen Tropfen verdünnter Salzsäure R. versetzt ist, gegeben, so muß die braunrote Farbe der Lösung in Blau umschlagen (Morphin).“

### *Internationale Methode.*

„In einen Erlenmeyerkolben von 50 ccm oder in ein anderes geeignetes Gefäß werden 25 g des Filtrats (Gewinnung siehe unter „Bestimmung des Extraktgehalts“) gewogen (mit einer Genauigkeit von  $\pm 0,1$  g) und 2,5 ccm 90 vol.-proz. Alkohol und 12,5 ccm Aether hinzugefügt. Der Kolben wird zugestöpselt, und die Flüssigkeiten werden durch Schütteln gemischt. Dann wird 1 g Ammoniumchlorid zugefügt, 5 Minuten kräftig und in der folgenden halben Stunde häufig geschüttelt und schließlich bis zum nächsten Tage in dem geschlossenen Kolben stehen gelassen.

Nun wird kräftig geschüttelt, um den Morphinniederschlag aufzurühren und den Inhalt des Kolbens so vollständig wie möglich auf ein Glasfilter Nr. 3-G-4 von Schott und Gen., Jena, oder auf ein Glasfilter analoger Art, aber derselben Porosität und gleicher Abmessungen zu bringen. Es muß vermieden werden, die oberen Teile des Filters zu befeuchten. Die Flüssigkeit wird mit Hilfe einer schwachen Luftverdünnung vollständig filtriert. Der Kolben wird mit 3 ccm Aether ausgewaschen, diese Waschflüssigkeit auf das Filter gebracht und letzteres ohne Luftverdünnung nur durch Neigen und Bewegen ausgewaschen. Erst dann wird der Aether mittels Luftverdünnung durch das Filter gezogen. Das Waschen des Kolbens und des Glasfilters wird auf dieselbe Weise, jetzt jedoch jeweilig mit 3 ccm gesättigter wässriger Morphinlösung, so lange wiederholt, bis das Filtrat keine Chloridreaktion mehr gibt.

Der Kolben, in dem sich noch eine Kleinigkeit Morphin befinden kann, und das Glasfilter mit der Hauptmenge des Morphins werden eine halbe Stunde bei einer Temperatur von 103—105° getrocknet.

Nach dem Erkalten wird die Innenseite des Glasfilters vom Rande an 0,5 cm abwärts mit Vaseline eingefettet und das Filter auf einen Saugkolben von etwa 300 ccm gebracht.

Die letzten Morphinkristalle, die sich in dem Fällungskolben befinden, werden durch Erwärmen mit 10 ccm Methylalkohol gelöst, worauf die warme Lösung in das Glasfilter gebracht wird. Der größte



Teil des Morphins wird ohne Luftverdünnung nur durch vorsichtige Bewegung des Glases in Lösung gebracht. Danach wird unter Luftverdünnung filtriert, und man wiederholt diesen Vorgang noch zweimal, indem man jedesmal 10 ccm warmen Methylalkohol verwendet. Hierauf spült man mit weiteren 10 ccm Methylalkohol aus einem kleinen Spritzfläschchen alle an der Glasfilternutsche und am unteren Rohrende sich etwa gebildeten Morphinbeläge in die Saugflasche hinein. Die im Morphin enthaltenen Verunreinigungen bleiben auf der Filterplatte zurück.

Das Filtrat muß vollkommen klar sein. Sollte sich ein wenig Morphin abgeschieden haben, so wird es durch vorsichtiges Erwärmen in Lösung gebracht. Der klaren Flüssigkeit fügt man 5–10 Tropfen Methylrot (1 : 2000) hinzu und titriert mit 0,1n Salzsäure oder 0,1n Schwefelsäure, bis eine schwach orange Färbung eintritt. Man verdünnt dann mit 120 ccm frisch ausgekochtem und abgekühltem Wasser, wobei die Farbe der Flüssigkeit in Gelb umschlägt. Nunmehr beendet man die Titration durch Hinzufügen von 0,1n Säure, bis die Flüssigkeit sich rot zu färben beginnt.

Der Morphingehalt berechnet sich nach folgender Formel:

a) in % des wasserfreien Opiums

$$\frac{(1000 + E + F) (A + 1) 0,114}{100 - F}$$

b) in % des ursprünglichen Opiums

$$\frac{(1000 + E + F) (A + 1) 0,114}{100}$$

In diesen Formeln bedeuten:

E = Prozentgehalt an Extraktivstoffen, bezogen auf das ursprüngliche Opium.

F = Prozentgehalt an Feuchtigkeit im ursprünglichen Opium.

A = die zur Titration verbrauchten ccm 0,1n Säure.

Diese Formeln enthalten eine Korrektur von 1 ccm 0,1n Säure, entsprechend 0,0285 g Morphin, für das in Lösung gebliebene Morphin.

#### Reagenzien.

Calciumhydroxyd. Es wird aus Marmor gewonnen und soll mindestens 85%  $\text{Ca(OH)}_2$  enthalten.

Vor der Analyse und der Verwendung muß das Calciumhydroxyd durch ein Sieb von höchstens 0,30 mm Maschenweite getrieben werden.

0,4 g Calciumhydroxyd (mit einer Genauigkeit von  $\pm 1$  mg gewogen) werden in einem Maßkolben von 500 ccm mit 20 ccm Glycerin (neutral) versetzt. Dann wird mit etwa 400 ccm frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser verdünnt, der Kolben unter häufigem Umschwenken eine halbe Stunde stehen gelassen und mit Wasser von gleicher Beschaffenheit bis zur Marke aufgefüllt. Nach dem Durchmischen wird die Flüssigkeit schnell durch ein großes Faltenfilter filtriert. 50 ccm des Filtrats werden nach Zugabe von 5 Tropfen Methylrot mit 0,1n Salzsäure bis zur Rotfärbung titriert. Es müssen mindestens 9,2 und höchstens 10,8 ccm 0,1n Säure verbraucht werden. 1 ccm 0,1n Säure entsprechen 0,0037 g  $\text{Ca(OH)}_2$ .

Das Calciumhydroxyd darf höchstens Spuren von Magnesium enthalten.

Alkohol. Man verwendet Alkohol von 90 Vol.-%, entsprechend 85,7 Gew.-%.

Aether. Siedepunkt bei 760 mm 34–35°. Prüfung auf Peroxyd: In einer Glasstopfenflasche von 12 bis 15 ccm werden 10 ccm Aether und 1 ccm frisch bereitete 10prozentige Kaliumjodidlösung unter Lichtabschluß häufig geschüttelt. Nach einer Stunde darf weder der Aether, noch die Kaliumjodidlösung die geringste Färbung zeigen.

Ammoniumchlorid. Arzneibuchware.

Mit Morphin gesättigtes Wasser. Fein gepulvertes Morphin wird mit einer zur vollständigen Lösung unzureichenden Menge destilliertem Wasser eine Stunde bei einer Temperatur von 80° gehalten. Dann läßt man erkalten und verwendet die Lösung erst nach 24stündigem Stehen und häufigem Umschütteln.

Die mit einigen Tropfen Chloroform versetzte Lösung wird mit dem überschüssigen Morphin aufbewahrt; vor dem Gebrauch wird sie umgeschüttelt und filtriert.

Methylalkohol. Siedepunkt bei 760 mm 64–65°.

Methylrot. 0,05 g p-Dimethylaminoazobenzol-o-carbonsäure  $[(CH_3)_2N-C_6H_4-N=N-C_6H_4-COOH]$  werden durch schwaches Erwärmen in 75 ccm Alkohol (95%) gelöst, die Lösung wird mit Wasser auf 100 ccm ergänzt.

0,1n Salzsäure oder Schwefelsäure. Der Faktor wird wie folgt bestimmt: In einem Erlenmeyerkolben von 125 ccm werden 0,5 g (mit einer Genauigkeit von  $\pm 1$  mg gewogen) chemisch reiner Borax in 25 ccm warmem Wasser gelöst. Nach dem Abkühlen und Zufügen von 5 Tropfen Methylrotlösung titriert man mit der Säure bis zur Rotfärbung. Als Vergleichsflüssigkeit kann man 50 ccm Wasser verwenden, dem dieselbe Menge Indikator und einige Tropfen 0,1n Säure zugesetzt worden sind.

1 g Borax verbraucht 52,43 ccm 0,1n Säure.

Der Faktor ergibt sich zu

$$\frac{52,43 \cdot \text{Einwaage an Borax in g}}{\text{Säureverbrauch in ccm}}$$

Chemisch reiner Borax ( $Na_2B_4O_7 \cdot 10 H_2O$ , Mol.-Gew. 381,4).

Chemisch reiner Borax kann auf folgende Weise erhalten werden: 100 g Borax werden in 400 ccm kochendem Wasser gelöst. Die filtrierte klare Lösung läßt man sehr vorsichtig auf 50° abkühlen, ohne daß Kristallisation eintritt; dann rührt man kräftig, um die Kristallisation einzuleiten. Unter häufigem Umrühren scheidet sich der reine Borax in kleinen Kristallen aus, die man absaugt, wäscht und an der Luft trocknet.

3 g Borax, die vorsichtig auf Rotglut gebracht werden, müssen 1,415 g bis 1,418 g an Gewicht verlieren.“

### *Verfahren von C. Mannich<sup>129)</sup>.*

#### A. BEREITUNG DES OPIUMAUSZUGES.

Erstes Verfahren. Man verreibt etwa 1 g Opium<sup>140)</sup> (auf 2 mg genau gewogen) erst trocken, dann mit 1 ccm Wasser recht fein im Porzellanmörser (etwa 10 cm  $\phi$ , innen rauh), fügt 3 ccm 10prozentige Bleiacetatlösung hinzu und rührt gut durch. Die Anreibung bringt man auf eine Glassinternutsche 3 G 3 (Schott und Gen., Jena), die mittels eines Gummistopfens auf eine gewogene Saugflasche von 100 ccm Inhalt dicht aufgesetzt ist. Durch dreimaliges Nachspülen mit je 2 ccm Wasser wird das Opium quantitativ auf die Nutsche

<sup>140)</sup> Bei morphinreichen Opiumsorten verwende man nur 0,7 bis 0,8 g (wäge dann aber auf 1 mg genau), damit ein genügender Überschuß von Chlordinitrobenzol sicher vorhanden ist; es sollen etwa 0,2 g Morphin-dinitrophenyläther erhalten werden.

gebracht<sup>141)</sup>. Man läßt 15 Minuten stehen, wobei man bisweilen mit dem Spatel umrührt, und saugt dann bei schwachem Vakuum ab<sup>142)</sup>. Gegen Ende des Saugens achtet man darauf, daß in der Opiumschicht keine Risse entstehen, die gegebenenfalls mit dem gebogenen Spatel verschmiert werden. Wenn alle Flüssigkeit abgesaugt ist, gibt man 5 ccm Wasser in die Nutsche, rührt den Inhalt mit dem gebogenen Spatel sorgfältig an und saugt nach 5 Minuten wieder ab. Dieses Auswaschen mit je 5 ccm Wasser wird noch dreimal wiederholt, wobei man das Wasser vor dem Absaugen jedes Mal 5 Minuten einwirken läßt.

Das in der gewogenen Saugflasche gesammelte Filtrat (etwa 28,5 g) wird mit Wasser auf 30 g gebracht (auf 0,3 g genau).

Zweites Verfahren (Perkolation): Die in der gleichen Weise bereitete Opiumanreibung wird in ein Allihnrohr mit Glas-sinterplatte 15a G 3 oder 15a G 2 (Schott und Gen., Jena), gebracht, das mittels einer Klammer senkrecht über einem gewogenen Erlenmeyerkolben von 100 ccm Inhalt eingespannt ist. Durch dreimaliges Nachspülen mit je 2 ccm Wasser wird das Opium quantitativ in das Allihnrohr übergeführt. Wenn nach 2 bis 3 Stunden die Flüssigkeit abfiltriert ist, schiebt man einen feuchten Wattebausch von oben in das Allihnrohr und achtet darauf, daß an der Wand sitzende Opiumteilchen durch die Watte abgewischt und nach unten gebracht werden. Man gießt 20 ccm Wasser auf den Wattebausch, das in etwa 4 Stunden abtropft. Das im Kolben gesammelte Filtrat wird mit Wasser auf 30 g gebracht (auf 0,3 g genau).

Drittes Verfahren: Man reibt 1,5 g Opium mit 1,5 ccm Wasser aufs feinste an, fügt 4,5 ccm 10prozentige Bleiacetatlösung hinzu, spült quantitativ in einen tarierten Kolben und bringt das Gewicht mit Wasser auf 45,7 g<sup>143)</sup>. Man läßt eine Stunde unter öfterem Umschütteln stehen und filtriert durch ein Filter von 9 cm Durchmesser; die ersten 5 ccm werden verworfen. 30 g Filtrat (gleich 1 g Opium) werden in einem Erlenmeyerkolben von 100 ccm Inhalt abgewogen.

## B. FÄLLUNG UND BESTIMMUNG DES MORPHIN-DINITROPHENYLÄTHERS.

In 30 g Opiumauszug löst man 0,5 g Citronensäure, fügt eine Lösung von 0,25 g Chlor-dinitrobenzol in 24 g (oder 30 ccm) Aceton, schließlich 10 ccm Ammoniak von 10% hinzu. Man läßt wenigstens 24 Stunden im verschlossenen Gefäß stehen; sodann werden die ausgeschiedenen Kristalle auf einem gewogenen Allihnrohr 15a G 3 bei

<sup>141)</sup> Am Pistill sitzende Teile sind mit einem Nickelspatel abzukratzen. Der Spatel — 12 cm lang, 6 mm breit — ist an einem Ende in einer Länge von 6 mm rechtwinklig umzubiegen.

<sup>142)</sup> In den zur Pumpe führenden Schlauch ist ein Hahnrohr eingesetzt. Sobald die Filtration beginnt, spätestens wenn das Filtrat zu schäumen anfängt, wird der Hahn geschlossen (oder eine auf dem zur Pumpe führenden Schlauch sitzende Klemmschraube zuge dreht). Wenn der die Sinternutsche tragende Gummistopfen gut schließt, bleibt ein genügendes Vakuum lange erhalten.

<sup>143)</sup> Dabei ist angenommen, daß 45 g Lösung und 0,7 g ungelöste Bestandteile vorhanden sind.



schwachem Vakuum abgesaugt und mit Hilfe des Filtrats quantitativ auf das Allihnrohr gespült<sup>144)</sup>. Man nimmt dann das Allihnrohr von der Saugflasche ab, gießt 2 ccm Aceton hinein, schwenkt, indem man das Rohr senkrecht hält, 10 bis 15 Sekunden um, so daß die Kristalle gut gewaschen werden, saugt das Aceton sofort ab und wiederholt das Auswaschen nochmals mit 2 ccm Aceton in derselben Weise. Dann wäscht man zweimal mit je 2 ccm Wasser nach, die jeweils sofort abgesaugt werden<sup>145)</sup>. Man trocknet das Rohr bei 70 bis 80° und wägt. Durch Multiplikation der gefundenen Menge Morphin-dinitrophenyläther mit 0,632 rechnet man auf Morphin um. Der Prozentgehalt des Opiums an Morphin ergibt sich nach der Formel

$$\% \text{ Morphin} = \frac{N \cdot 63,2}{A}$$

in der N die Menge des gefundenen Morphin-dinitrophenyläthers, A die Menge des eingewogenen Opiums ist. Eine Korrektur ist nicht anzubringen. — Zum Absaugen kann man an Stelle des Allihnrohres auch einen Porzellanfiltriertiegel verwenden (s. maßanalytische Bestimmung).

**Maßanalytische Bestimmung:** Zum Absaugen des Morphin-dinitrophenyläthers verwendet man einen Porzellanfiltriertiegel mit porösem Boden (z. B. A 1 der Staatl. Porzellanmanufaktur Berlin). Das Auswaschen erfolgt wie bereits beschrieben. Den Tiegel reinigt man außen durch Abwischen mit Aceton von dem gelben Ansatz, legt ihn in ein Becherglas von etwa 200 ccm, fügt 10 ccm 0,1n Salzsäure sowie 20 ccm Wasser hinzu und erwärmt schwach, bis völlige Lösung erfolgt ist. Man setzt noch 25 ccm Wasser und 5 g Natriumchlorid hinzu, wodurch das Hydrochlorid des Morphinäthers ausfällt. Nach Zusatz von 3 Tropfen Methylrot titriert man mit 0,1n Kalilauge zurück, wobei der im Becherglas befindliche Tiegel öfters umzuwenden ist<sup>146)</sup>. Die zur Sättigung des Morphin-dinitrophenyläthers verbrauchte Menge 0,1n Salzsäure ist um 0,03 ccm zu erhöhen. Durch Multiplikation der so erhaltenen Zahl mit 0,02852 erhält man die Menge des vorhandenen Morphins. Der Prozentgehalt des Opiums an Morphin errechnet sich nach der Formel:

$$\% \text{ Morphin} = \frac{(V + 0,03) \cdot 2,852}{A}$$

in der V die Anzahl der zur Neutralisation benötigten ccm 0,1n Salzsäure, A die Menge des eingewogenen Opiums ist.

<sup>144)</sup> Gleich nach Beginn der sehr rasch verlaufenden Filtration wird der in den zur Pumpe führenden Schlauch eingebaute Glashahn bzw. die auf dem Schlauch angebrachte Klemmschraube geschlossen. Bei zu gutem Vakuum kann das Aceton ins Sieden geraten, auch verdunstet dann viel Aceton.

<sup>145)</sup> Falls sich im Allihnrohr unten ein gelber Ansatz zeigt, wird er durch wenig Aceton entfernt, am besten, indem man das Rohrende in ein kleines Reagenzglas mit Aceton taucht.

<sup>146)</sup> Wenn der Kristallbrei zu dick ist, kann man ihn mit 10prozentiger Kochsalzlösung verdünnen.

Erläuterungen zu der vorstehenden Vorschrift.

Es ist nicht nur sparsamer, sondern auch grundsätzlich richtiger, eine bestimmte Menge Opium quantitativ zu extrahieren, als aus einer größeren Menge Opium einen Auszug zu bereiten und mit einem gemessenen Teil des Filtrats weiterzuarbeiten. Berücksichtigt man den in Lösung gehenden Teil des Opiums nicht, so wird die Abmessung eines aliquoten Teils ungenau; will man den dadurch bedingten Fehler vermeiden, so ist eine besondere Extraktbestimmung im Opium erforderlich, wodurch Mehrarbeit entsteht.

Die Bereitung des Auszuges nach dem ersten Verfahren dauert etwa  $1\frac{1}{4}$  Stunden. Macht man 2 Extraktionen nebeneinander, so braucht man  $1\frac{1}{2}$  Stunden.

Die Bereitung des Auszuges nach dem zweiten Verfahren dauert zwar 7 Stunden, man hat aber sehr wenig Arbeit damit. In beiden Fällen ist die Extraktion des Opiums praktisch vollständig, die Ergebnisse der Morphinbestimmungen stimmen überein.

Die Bereitung des Auszuges nach dem dritten Verfahren ist die einfachste, das Opium wird dabei aber nicht erschöpft. Die Morphinbestimmungen fallen daher um etwa 0,2 % zu niedrig aus.

Eine besondere Reinigung des wässrigen Opiumauszuges ist manchmal kaum erforderlich, aber doch zu empfehlen; sonst kann der Morphinäther unsauber ausfallen, insbesondere auch Asche (Calciumammonium-mekonat) enthalten. Nach vielen Versuchen sind wir auf das bei der Reinigung von Drogenauszügen immer wieder bewährte Bleiacetat zurückgekommen. Es wird gleich der wässrigen Anreicherung des Opiums zugesetzt, so daß der entstehende Bleiniederschlag mit ausgezogen wird. Wichtig ist, daß das Opium möglichst fein zerrieben wird. — Das Bleiacetat fällt nicht nur die Mekonsäure, das Sulfat und irgendwelche Extraktivstoffe des Opiums aus, sondern auch eine beträchtliche Menge der Nebenalkaloide. Das Acetat setzt das pH des Opiumauszuges merklich herauf (von pH 3 auf pH 6), so daß die schwachen Basen (insbesondere Narkotin, Papaverin) nicht mehr gelöst bleiben. — Filtrationen durch Papier sind absichtlich vermieden worden; die durch Adsorption seitens des Filtrierpapiers entstehenden Alkaloidverluste werden leicht unterschätzt, auch sind Konzentrationsänderungen durch Verdunsten schwer zu vermeiden. — Beim Absaugen erfolgt leicht Schäumen. Man schaltet daher, sobald ein angemessenes Vakuum erreicht ist, die Saugwirkung der Pumpe aus. Gegebenenfalls kann man durch erneutes Saugen (die Pumpe kann zwischendurch abgeschaltet werden) das Vakuum wieder verbessern. Während des Saugens sollen keine Risse in dem in der Nutsche befindlichen Niederschlag entstehen.

Durch den Zusatz der Citronensäure wird das im Filtrat befindliche Blei komplex gebunden und ist nun durch Ammoniak nicht mehr fällbar. Bekannt für diesen Zweck ist die Weinsäure („Löslichkeit von Bleisulfat in basisch-weinsaurem Ammon“); sie eignet sich aber hier nicht. Das Filtrat enthält nämlich auch Calcium, und Calciumtartrat ist so schwer löslich, daß es ausfällt. Das Calciumcitrat ist aber

in der Kälte genügend löslich, so daß Störungen von seiten des Calciums nicht auftreten.

Während früher eine genau bemessene Menge Kalilauge zum Alkalisieren benutzt wurde, wird jetzt Ammoniak verwendet; es hat den Vorzug, daß man es nicht so genau zu dosieren braucht.

Die Ausscheidung des Morphinäthers beginnt bald, die Flüssigkeit färbt sich allmählich rot. Man lasse wenigstens 24 Stunden verschlossen an einem kühlen Ort (nicht über Zimmertemperatur) stehen, ehe man absaugt. Zum Sammeln des Niederschlages bevorzugen wir das Allihnrohr, es ist aber auch ein Filtriertiegel brauchbar. Für die maßanalytische Bestimmung ist ein Filtriertiegel vorzuziehen, da er mit dem Niederschlag in das zur Titration benutzte Becherglas hineingelegt werden kann.

Obleich der Morphinäther in schönen Nadeln ausfällt, haften ihm doch einige Verunreinigungen an, wohl Chlor-dinitrobenzol und dessen Umwandlungsprodukte. Kurzes Auswaschen mit zweimal je 2 ccm Aceton genügt, um sie zu entfernen; besonders das erste Waschaceton fließt gelb ab. Da der Morphinäther in starkem Aceton merklich löslich ist (5 bis 6 mg in 10 ccm), soll nicht mehr Aceton verwendet werden und das Auswaschen soll rasch geschehen. Auch beim Nachwaschen mit Wasser nehme man das Allihnrohr ab, schwenke 15 bis 20 Sekunden um, so daß die Kristalle gut gewaschen werden, und sauge rasch ab. Der Niederschlag sieht dann sehr schön hell aus (nicht farblos) und besteht aus glänzenden Nadeln.

Zur titrimetrischen Bestimmung ist folgendes zu erwähnen. Der Morphin-dinitrophenyläther ist eine ziemlich schwache Base, er wäre daher richtiger mit Methylorange zu titrieren. Wenn trotzdem Methylrot vorgeschlagen wird, so geschieht es deshalb, weil man den Umschlag weit besser sieht. Man begeht dabei allerdings einen kleinen Fehler, denn bei der Rücktitration der sauren Lösung mit 0,1n Kalilauge erfolgt der Umschlag nach Gelb erst, wenn der Äquivalenzpunkt bereits etwas überschritten ist; Methylorange würde ein wenig eher umschlagen. Der Fehler ist klein — 0,03 ccm —, weil das salzsaure Salz des Morphinäthers fast vollständig ausgefallen ist und nur Reste in der Natriumchloridlösung gelöst sind. Da zudem stets unter den gleichen Bedingungen gearbeitet wird — 55 ccm Lösung, darin 5 g NaCl —, so ist der Fehler konstant. Man kann ihn dadurch ausgleichen, daß man der verbrauchten 0,1n Salzsäure 0,03 ccm hinzuzählt.

Die gewichtsanalytische Bestimmung halten wir nicht nur für bequemer, sondern auch für genauer. In dem einen Fall sind 2 Wägungen zu machen (Wägung des leeren Allihnrohres oder Tiegels und Wägung des Gefäßes + Morphinäther); der dabei entstehende Fehler kann 1 mg, d. h. 0,6 mg Morphin kaum erreichen. Bei der Titration würde das einem Irrtum von 0,02 ccm 0,1n HCl entsprechen. Da hier mindestens drei Ablesungen zu machen sind, und ein Tropfen aus der Feinbürette bereits 0,025 ccm ist, wird der Fehler meist größer sein, auch wenn die Meßlösungen ideal aufeinander eingestellt sind.



**Verfahren von R. Eder und E. Wückerlin<sup>130)</sup>**

(neuere abgekürzte Methode 1940).

**1. HERSTELLUNG DES OPIUMAUSZUGES.**

Sie kann erfolgen, ausgehend von 1 g oder von 5 g Opium.

Mit 1 g Opium

1,000 g

Mit 5 g Opium

5,000 g Opium

werden in einer innen rauhen,

etwa 30 ccm

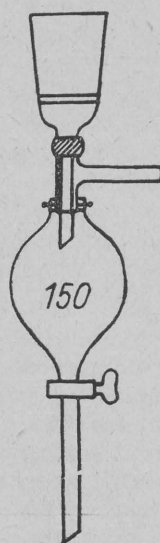
etwa 150 ccm

fassenden Reibschale mit

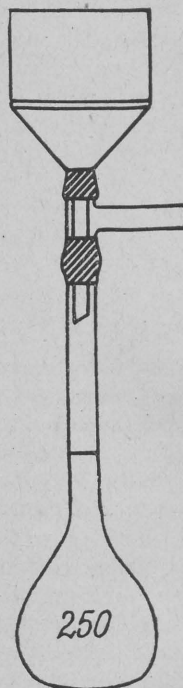
1 ccm

5 ccm Wasser<sup>147)</sup>

sehr sorgfältig verrieben, bis ein gleichmäßiger Brei entstanden ist und keine Körnchen mehr erkennbar sind. Dann mischt man mit



*Fig.1*



*Fig.2*

1 ccm

0,6 g

5 ccm Wasser, gibt

3,0 g krist. Mangan-

sulfat dazu und verreibt, bis unter dem Pistill keine Körnchen mehr wahrnehmbar sind. Weiter mischt man mit

1 ccm

0,6 g

5 ccm Wasser und

3,0 g Calcium-

hydroxyd und verdünnt schließlich mit

<sup>147)</sup> Um Irrtümer zu vermeiden, ist es vorteilhaft, die gesamte nötige Wassermenge in einem Meßzylinder bereitzustellen und davon die einzelnen Portionen in einen kleinen Meßzylinder abzumessen.

7 ccm  
man in zwei Portionen zufügt. Nun gießt man den Inhalt der Reibschale in eine Jenaer Glasfilternutsche

3 G 4  
die auf einen

150 ccm fassenden  
Scheidetrichter<sup>148)</sup>  
in der Weise aufgesetzt ist, daß das Filtrat dort hineingesaugt werden kann (siehe Figuren 1 und 2). Man filtriert bei schwachem Unterdruck (100—200 mm Hg unter dem bestehenden Atmosphärendruck) vollständig ab und unterbricht dann sogleich das Saugen<sup>149)</sup>. Während des Absaugens hat man die Reibschale und das Pistill mit weiteren

25 ccm Wasser, das

17 G 4,

250 ccm fassenden  
Meßkolben

7 ccm  
ausgerieben. Dieses Waschwasser gießt man samt den noch in der Reibschale befindlichen Opiumresten in die Glasfilternutsche ohne zu saugen, wäscht mit Hilfe eines Metallspatels, an dessen Ende ein etwa 1 cm, bzw. 3 cm langes Stück rechtwinklig umgebogen ist, die Wandung der Nutsche, verteilt den gesamten auf der Filterplatte befindlichen Opiumkuchen in der Flüssigkeit zu einem vollkommen gleichmäßigen, dünnen Brei<sup>150)</sup> und saugt dann die Flüssigkeit wieder vollständig ab. Dieses Auswaschen wird in gleicher Weise noch fünfmal wiederholt mit je

7 ccm  
Der Spatel wird jeweils in der Reibschale mit der nächsten Portion Wasser gewaschen.

Das gesamte 1 g  
Opium entsprechende  
Filtrat wird wie folgt  
weiter verarbeitet.

35 ccm Wasser.  
Das Filtrat<sup>151)</sup> wird mit Wasser auf 250 ccm ergänzt. 50 ccm der Mischung (= 1 g Opium) werden in einen 150 ccm fassenden Scheidetrichter abpipettiert und wie folgt weiter verarbeitet.

## 2. ABTRENNUNG DER HAUPTMENGE DER NEBEN-ALKALOIDE.

Der 1 g Opium entsprechende Auszug<sup>152)</sup> wird eine Minute lang mit 60 ccm Benzol-Tetrachlorkohlenstoff (Mischung gleicher Volumina) geschüttelt. Nachdem die Flüssigkeiten sich getrennt haben<sup>153)</sup>, läßt man die noch etwas trübe Benzol-Tetrachlorkohlenstoffschicht so vollstän-

<sup>148)</sup> Der Hahn dieses und der nachfolgend erwähnten Scheidetrichter wird vorher mit einem Tropfen Wasser benetzt und dadurch gedichtet.

<sup>149)</sup> Sollte das Filtrat schwach trüb durch das Filter gehen oder sich durch Bildung von Calciumcarbonat nachträglich trüben, so schadet dies nichts. Bei Verwendung eines Meßkolbens (Vorschrift für 5 g Opium) muß Schaumbildung vermieden werden. Man läßt das Filtrat nicht abtropfen, sondern am Kolbenhals hinunterlaufen und unterbricht das Saugen, bevor der Rückstand auf der Glasfilternutsche Risse bekommt.

<sup>150)</sup> Diese Operation geht rascher, wenn man mit der freien Hand die Glasfilternutsche langsam dreht.

<sup>151)</sup> Sollte Schaum vorhanden sein, so werden vor dem Ergänzen mit Wasser 1—3 Tropfen Aether zugesetzt.

<sup>152)</sup> Um Zersetzungen von Morphin zu vermeiden, soll diese Lösung unverzüglich weiter verarbeitet werden.

dig wie möglich, aber ohne die geringen Mengen von emulgierten Ausscheidungen (etwa 1 ccm) sorgfältig ablaufen, so daß die an der Wand haftenden Tröpfchen der anderen Phase nicht mitgerissen werden.

### 3. GEWINNUNG DES ROHMORPHINS.

Der im Scheidetrichter gebliebene Opiumauszug wird mit 0,4 g Ammoniumsulfat versetzt und sogleich mit 60 ccm Chloroform-Isopropanol (Mischung von 3 Volumina Chloroform + 1 Volumen Isopropanol) eine Minute lang geschüttelt. Nachdem die Flüssigkeiten sich getrennt haben, läßt man 10 Minuten lang stehen und filtriert dann die noch etwas trübe Chloroform-Isopropanolschicht direkt aus dem Scheidetrichter durch das nachfolgend beschriebene Adsorptionsfilter in einen 300 ccm fassenden Erlenmeyerkolben<sup>154</sup>). Das Ausschütteln wird in gleicher Weise mit 40 ccm und 30 ccm Chloroform-Isopropanol wiederholt<sup>155</sup>). Diese Auszüge werden nach dem Ablaufen des ersten Auszuges durch das gleiche Filter zum ersten Auszug abfiltriert. Am Schluß wird die Wand über der Filtermasse aus einem Spritzfläschchen dreimal mit je 10 ccm Chloroform-Isopropanol nachgewaschen.

Zur Herstellung des Adsorptionsfilters benützt man ein etwa 20 cm langes Glasrohr von 17 mm innerer Weite, das im unteren, verjüngten Teil mit einem Glashahn versehen ist. Der Hahnschliff wird mit einem Tropfen Wasser benetzt. In den verengten Teil des Rohres über dem Hahn wird ein Wattebausch gebracht, den man mit einigen Kubikzentimetern Chloroform-Isopropanol bedeckt. Man läßt soviel von diesem Lösungsmittel ablaufen, daß die Watte noch damit bedeckt ist. Dabei beobachtet man, ob die Watte nicht zu locker oder zu fest gestopft ist. Zu locker gestopfte Watte könnte etwas Aluminiumoxyd durchlassen, zu feste Stopfung verlangsamt die Filtration. Nun wirbelt man 5 g Aluminiumoxyd (standardisiert nach Brockmann) mit etwas Chloroform-Isopropanol auf, gießt in das Filterrohr und spült mit einigen Kubikzentimetern Chloroform-Isopropanol aus einem Spritzfläschchen nach. Dann läßt man das Chloroform-Isopropanol-Gemisch ablaufen, bis die Flüssigkeitsoberfläche die Oberfläche des sedimentierten Aluminiumoxydes berührt. Man spritzt die Innenwand des Filters mit wenig Chloroform-Isopropanol blank und läßt wieder bis zur bezeichneten Stelle ablaufen. Die Aluminiumoxydschicht wird mit einem passenden Filtrierpapierscheibchen bedeckt. Das fertige Filter wird nochmals mit 10 ccm Chloroform-Isopropanol gewaschen. Erst jetzt stellt man den 300 ccm fassenden Erlenmeyerkolben, der die fil-

<sup>153</sup>) Die Trennung erfolgt gewöhnlich binnen einigen Minuten. In seltenen Fällen trennen sich die Schichten nicht sofort oder nicht so vollständig wie gewöhnlich. Man bringt dann den Inhalt des Scheidetrichters in rotierende Bewegung (ohne zu schütteln) und erreicht so nach kurzer Zeit die Trennung.

<sup>154</sup>) Empfehlenswert ist ein Kolben mit eingeschliffenem Destillationsrohr.

<sup>155</sup>) Das allmählich aus der Lösung sich ausscheidende Calciumsulfat stört die Ausschüttelungsoperationen nicht.



trierten Chloroform-Isopropanol-Ausschüttelungen aufnehmen soll, unter das Adsorptionsfilter.

Nun füllt man mit der ersten Chloroform-Isopropanol-Ausschüttelung vorsichtig das Adsorptionsfilter bis etwa 3 cm unter der oberen Öffnung. Man reguliert den Hahn des Filters so, daß die Tropfen in rascher Folge fallen. Oben läßt man weitere Mengen des Auszuges eintropfen.

Jede einzelne Ausschüttelung und Nachwaschung wird soweit durch das Filter abgelassen, bis die Flüssigkeitsoberfläche das Filtrierpapierscheibchen berührt, worauf der Hahn des Filters geschlossen wird. Dann läßt man die nachfolgende, zu filtrierende Ausschüttelung oder Nachwaschung vorsichtig in das Adsorptionsfilter laufen<sup>156)</sup>.

Man gibt nun 2—3 Stückchen eines Glasstäbchens als Siedesteinchen in den Erlenmeyerkolben und destilliert das Lösungsmittel auf dem Wasserbad bis auf etwa 10 ccm ab<sup>157)</sup>. Diesen Rest gießt man ohne die Siedesteinchen in ein 50 ccm fassendes Erlenmeyerkölbchen mit Glasstopfen. Man spült den 300-ccm-Erlenmeyerkolben dreimal mit je 5 ccm Chloroform-Isopropanol aus einem kleinen Spritzfläschchen nach und dunstet nun das Lösungsmittel in einem Wasserbad von etwa 75° vollständig ab, indem man mittels eines Glasröhrchens, das nahe über der Oberfläche der Lösung endet, einen Luftstrom durch das Kölbchen saugt.

#### 4. AUSFÄLLUNG DES REINMORPHINS.

Den erkalteten Rückstand versetzt man mit 1 ccm Spiritus, 10 ccm 0,1n-Natronlauge und 5 ccm Narkose-Aether und löst ihn durch andauerndes Schwenken des verschlossenen Kölbchens vollständig auf, wobei man vermeidet, daß Flüssigkeit in den Schliff gelangt. Dann gibt man 0,4 g Ammoniumchlorid hinzu, benetzt den Schliff mit einem Tröpfchen Wasser und verschließt. Nun schüttelt man sogleich kräftig, bis das Morphin auszufallen beginnt, und dann noch während weiteren fünf Minuten. Hierauf stellt man das verschlossene Kölbchen über Nacht an einen Ort, dessen Temperatur einigermmaßen konstant bleibt. Die Temperatur wird notiert.

Am folgenden Morgen schüttelt man das Kölbchen nochmals kräftig, kühlt kurz am laufenden Wasser<sup>158)</sup>, öffnet vorsichtig und gießt den Inhalt in eine kleine Glasfilternutsche von etwa 10 ccm Inhalt<sup>159)</sup>, wobei man sich eines kleinen Glasstäbchens bedient, und saugt ab. Kölbchen und Filter werden nacheinander mit 2 ccm Narkose-Aether und viermal mit je 2 ccm morphingesättigtem Wasser, welches man

<sup>156)</sup> Die Filtration aller Ausschüttelungen und Nachwaschungen dauert etwa eine Stunde.

<sup>157)</sup> Es ist zweckmäßig, das Aufheizen auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Blasenbildung zu beaufsichtigen und, falls diese sich verzögert, sie durch Bewegen des Kolbens hervorzurufen; dann ist ein Stoßen kaum mehr zu befürchten.

<sup>158)</sup> Um einen Überdruck der Aetherdämpfe aufzuheben.

<sup>159)</sup> Diese Filternutschen werden zweckmäßig aus einem Allihnschen Rohr (Jena 15a G 4) hergestellt, welches man 4 cm über der Filterplatte abschneidet.

aus einem kleinen, graduierten Spritzfläschchen spritzt, nachgewaschen, wobei der Inhalt des Filters bei abgestelltem Vakuum jedesmal mit dem Glasstäbchen aufgewirbelt wird. Am Schluß wird das untere Ende der Glasfilternutsche, wo sich meistens etwas Nebenalkaloide ausgeschieden haben, mit etwas Methanol abgespritzt (Filter und Morphin nicht benetzen!). Darauf löst man das Morphin im Kölbchen und auf dem Filter mit insgesamt 15 ccm Methanol in Portionen von 2 bis 3 ccm, wobei man am besten ein kleines, graduiertes Spritzfläschchen verwendet. Die Methanollösungen werden sukzessive in eine Saugflasche oder ein Kölbchen von 250 ccm abgesaugt. Mit einem Rest der 15 ccm Methanol spritzt man am Schluß noch das untere Ende der Filternutsche ab, weil sich hier etwas Morphin ausscheidet.

##### 5. BESTIMMUNG DES REINMORPHINS.

Die Methanollösung<sup>160)</sup> wird mit 4 Tropfen Methylrot versetzt und mit 0,1n Salzsäure oder Schwefelsäure bis zur schwachen Orangefärbung titriert. Hierauf verdünnt man mit 45 ccm kaltem, frisch ausgekochtem Wasser, wodurch die Farbe der Lösung wieder in Gelb umschlägt, und beendet die Titration mit 0,1n Säure bis zur beginnenden Rotfärbung.

In einem Gemisch der bei der Titration verwendeten Reagenzien, nämlich 15 ccm Methanol, 45 ccm Wasser und vier Tropfen Methylrot, wird mittels einer in  $\frac{1}{100}$  ccm eingeteilten, kleinen Bürette der Blindverbrauch an 0,1n Säure gemessen. Dieser Betrag wird von dem oben gefundenen abgezogen.

1 ccm 0,1n Säure = 0,0285 g Morphinbase.

Der ermittelten Morphinmenge wird eine Korrektur hinzugezählt, die von der Temperatur abhängt, bei welcher das 50-ccm-Erlenmeyerkölbchen mit dem gefällten Morphin über Nacht gestanden hat. Die Korrektur beträgt für eine Fällungstemperatur von

10° 0,0064 g Morphin

20° 0,0073 g Morphin

30° 0,0091 g Morphin.

Für dazwischenliegende Temperaturen wird der Wert durch Interpolation ermittelt.

Die hundertfache Menge des korrigierten Morphinwertes gibt an, wieviel Prozente das untersuchte Opium enthält.

##### BEMERKUNGEN ÜBER DIE BESCHAFFENHEIT DER REAGENZIEN.

Die verwendeten Reagenzien sollen möglichst rein sein. Man achte speziell auf folgendes:

Calciumhydroxyd enthalte möglichst wenig Carbonat und Magnesium.

Mangansulfat mit 4 Mol. Kristallwasser, Ammoniumsulfat und Ammoniumchlorid sollen feinkörnig sein, damit sie sich rasch auflösen.

<sup>160)</sup> Man überzeuge sich, daß diese vollständig klar ist. Sollte etwas Morphin auskristallisiert sein, so bringt man es durch gelindes Erwärmen in Lösung.

# Schema der Morphinbestimmungsmethode 1940.

Phase	Menge der Phase		Zusätze	
Opium . . . . .	1,000 g	5,000 g	1 + 1 0,6 1 0,6 7 6 × 7	5 + 5 ccm H <sub>2</sub> O 3,0 g MnSO <sub>4</sub> · 4 H <sub>2</sub> O 5 ccm H <sub>2</sub> O 3,0 g Ca(OH) <sub>2</sub> 25 ccm H <sub>2</sub> O 6 × 35 ccm H <sub>2</sub> O
↓				
Kalkauszug . . . . .	{ total aliq. Teil	ca. 50 ccm	250 ccm	
↓		—	50 ccm	
↓				
Tetrachlor- kohlenstoff 1 + Benzol 1		60 ccm		0,4 g (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
↙ ↘				
Chloroform 3 + Isopropanol 1 . . . . .		60 + 40 + 30 ccm (3 × 10 ccm)		Filtration durch 5 g Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
↓				
Verdunstungsrückstand				
↓				
2 phasige Lösung . . . . .		1 ccm Spiritus 10 ccm 0,1n NaOH 5 ccm Aether		
↓				
Fällung . . . . .				0,4 g NH <sub>4</sub> Cl Waschen mit 2 ccm Aether und 4 × 2 ccm morphin- gesättigtem H <sub>2</sub> O
↓				
Titration . . . . .		15 ccm Methanol 4 gtt. Methylrot 45 ccm H <sub>2</sub> O		0,1n HCl
<p>abziehen: Säureverbrauch von Methanol + H<sub>2</sub>O zuzählen: Korrektur für Morphinverluste der Methode</p>				



Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Isopropanol und Methanol: reinste Handelssorten.

Chloroform: Pharmakopöequalität mit 1% Aethylalkohol.

Aether: man verwende Narkose-Aether, weil ein Gehalt an Peroxyden leicht zu Oxydation und somit zu Verlust von Morphin führen kann.

Alkohol: Pharmakopöequalität mit 95 Volumprozent.

0,1n Natronlauge: sie sei carbonatarm.

Morphingesättigtes Wasser: Überschüssiges feingepulvertes Morphin wird mit Wasser eine halbe Stunde geschüttelt und dann vor Licht geschützt aufbewahrt. Bei Bedarf wird die nötige Menge abfiltriert. (1 Teil Morphin löst sich in rund 3000 Teilen Wasser.)

Methylrot nach Pharm. Helv. V: 0,05 g Methylrot werden in 75 ccm Alkohol unter schwachem Erwärmen gelöst und mit Wasser auf 100 ccm gebracht.

### *Annähernde colorimetrische Bestimmung nach dem von E. F. Heeger und K. H. Bauer<sup>185</sup>) beschriebenen Verfahren von Goin.*

„0,1 g getrockneter Milchsaff werden mit 0,2 g frisch bereitetem Calciumhydroxyd gut vermischt und mit Wasser in kleinen Portionen versetzt, bis eine möglichst gleichmäßige Paste entstanden ist. Man füllt letztere mit Wasser in einen kleinen Maßkolben und ergänzt mit Wasser auf 50 ccm, man schüttelt 5 Minuten lang gut durch und filtriert. 25,0 ccm des dunkelgelben Filtrates = 0,05 g Milchsaff werden mit 15 ccm Wasser und 10 ccm einer 5prozentigen Mercurichlorid-Lösung versetzt. Man schüttelt einige Sekunden und filtriert. 10 ccm des Filtrates werden mit 5 ccm Wasser auf 15 ccm verdünnt und mit je 1,0 ccm Eisessig und 10prozentiger Natriumnitritlösung versetzt. Nach 5 Minuten langem Stehen fügt man 3,0 ccm einer 10prozentigen Ammoniak-Lösung zu und vergleicht diese Lösung = 0,01 g Milchsaff colorimetrisch mit einer in gleicher Weise behandelten Lösung, die in 20 ccm 1 mg Morphin enthält. Durch Vergleich mit Morphinlösungen, die 1,5 mg und 2 mg Morphin enthalten, läßt sich ermitteln, ob der Gehalt des untersuchten Milchsaffes weniger als 10%, zwischen 10 und 15% oder 15 bis 20% und mehr als 20% Morphin beträgt.“

### **Trennung der Opiumalkaloide.**

Es wurde bereits oben darauf hingewiesen, daß neben der Bestimmung des Morphins auch die Bestimmung anderer Alkaloide von Interesse ist. Aus den bei der Beschreibung der einzelnen Alkaloide angeführten Eigenschaften lassen sich die Möglichkeiten für die Trennung des Morphins von den übrigen Alkaloiden und der wichtigsten Alkaloide voneinander ableiten. Insbesondere sind hierbei die verschiedene Basizität der Alkaloide und der amphotere Charakter des Morphins von Bedeutung. Wie oben (S. 295) dargelegt wurde, gründet sich das Ammoniakverfahren auf die verschiedene Basizität des Morphins und Narkotins, das Kalkverfahren auf den amphoteren Charakter des Morphins. Auch die Ausschüttelungsverfahren (z. B. das Verfahren von Eder und Wäckerlin) machen von dem amphoteren Verhalten des Morphins Gebrauch, das zum Unterschied von den Nebenalkaloiden bei stark alkalischer Reaktion durch organische Lösungsmittel nicht ausgeschüttelt werden kann. Während über die Ab-

trennung und Bestimmung des Morphins zahlreiche Arbeiten vorliegen (vgl. oben), ist über die Trennung und Bestimmung der anderen Alkaloide nur verhältnismäßig wenig gearbeitet worden.

Ein Verfahren zur Trennung der sechs wichtigsten Opiumalkaloide ist bereits von P. C. Plugge<sup>161)</sup> ausgearbeitet worden. Hierbei werden aus der Lösung der Alkaloide, die nicht mehr als  $\frac{1}{6}\%$  Narcein enthalten soll, zunächst durch konz. Natriumacetatlösung Narkotin und Papaverin gefällt. Die Trennung dieser beiden Alkaloide erfolgt mit Hilfe von Kaliumeisen(III)-cyanid, wodurch, wenn die Lösung nicht mehr als  $\frac{1}{4}\%$  Narkotin enthält, nur das Papaverin abgeschieden wird. Aus dem Filtrat der Acetatfällung kristallisiert nach dem Einengen auf dem Wasserbad bei längerem Stehen das Narcein. Dann wird das Thebain durch Natriumsalicylat gefällt. Vor der Abscheidung des Kodeins und Morphins wird die mit Salzsäure angesäuerte Lösung durch Ausschütteln mit Chloroform von Salicylsäure und Resten von Narcein und Thebain befreit. Die Trennung des Kodeins vom Morphin gelingt durch Zusatz von Kaliumrhodanid, wobei sich Kodeinhydrorhodanid schön kristallisiert abscheidet. Aus dem Filtrat kann schließlich das Morphin mit Ammoniak gefällt werden.

In neuerer Zeit hat B. Kljatschkina<sup>55)</sup> ein Verfahren zur quantitativen Trennung und Bestimmung der sechs wichtigsten Alkaloide des Opiums beschrieben. Der Opiumauszug wird hierbei mit salzsäurehaltigem Wasser bereitet, um die Alkaloide vollständig in Lösung zu bringen. Der Gang der Trennung ist folgender:

1. Trennung des Morphins und Narceins von den übrigen Alkaloiden: Der Opiumauszug wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Narkotin, Papaverin, Kodein und Thebain gehen ins Chloroform über, Morphin und Narcein bleiben in der wässrigen Lösung.

2. Trennung von Morphin und Narcein: Die alkalische Lösung wird mit Salzsäure schwach angesäuert, zur Reinigung mit Calciumhydroxyd versetzt, filtriert und durch Zugabe von Ammoniumchlorid das Morphin abgeschieden. Aus dem Filtrat wird nach dem Einengen und Versetzen mit konz. Salzsäure das Narcein als Hydrochlorid mit Chloroform ausgeschüttelt.

3. Trennung des Narkotins und Papaverins von Kodein und Thebain: Die beim Ausschütteln des alkalischen Opiumauszuges erhaltene Chloroformlösung enthält auch etwas Morphin; durch Einengen und Zugabe von Aether wird es abgeschieden. Das Filtrat wird zur Trockne verdampft, der Rückstand in verdünnter Essigsäure gelöst, die Lösung mit Natronlauge neutralisiert und mit Natriumacetat versetzt. Dabei scheiden sich Narkotin und Papaverin aus.

4. Trennung von Narkotin und Papaverin: Der getrocknete Niederschlag wird in Alkohol gelöst und die Lösung nach Zusatz von alkoholischer Kalilauge langsam zur Trockne verdampft, wobei das Narkotin unter Aufspaltung des Lactonringes in narkotin-

<sup>161)</sup> P. C. Plugge: Arch. Pharmaz. 225, 343 (1887).

saures Kalium übergeht. Beim Ausschütteln aus alkalischer Lösung wird dann nur das Papaverin von Chloroform aufgenommen. Durch Erwärmen der wäßrigen Lösung mit Säure kann das Narkotin zurückgebildet und nach Zusatz von Natriumcarbonat mit Benzol ausgeschüttelt werden.

5. Trennung von Kodein und Thebain: Das Filtrat vom Narkotin und Papaverin wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge werden auf wenige ccm eingeeengt, und nach Zugabe von Wasser wird der Rest des Chloroforms durch Erwärmen vertrieben. Dabei scheidet sich infolge der verhältnismäßig großen Wasserlöslichkeit des Kodeins nur das Thebain ab. Aus dem Filtrat kann das Kodein durch Ausschütteln mit Chloroform isoliert werden.

### *Verfahren von E. Anneler*

Von E. Anneler<sup>162)</sup> wurde ein Verfahren ausgearbeitet, das es gestattet, bei einer Einwaage von 12 g Opium den Gehalt an Kodein, Thebain, Narkotin und Papaverin zu ermitteln. Dabei ist besonderer Wert auf die Reinheit der zur Wägung gelangenden Alkaloide gelegt worden. Die Reinigung erfolgt durch einen Kristallisationsprozeß und wird durch Bestimmung des Schmelzpunktes kontrolliert. Für den durch die Löslichkeit der Alkaloide bedingten Verlust wird eine Korrektur angebracht, die bei Verwendung reiner Alkaloide unter analogen Bedingungen ermittelt wurde. Wenn die so gefundenen Werte im allgemeinen etwas zu niedrig sein werden, so ist doch zu bedenken, daß an die Genauigkeit eines so schwierigen Trennungsverfahrens keine allzu hohen Ansprüche gestellt werden können.

### *Ausführung des Verfahrens von E. Anneler*

#### 1. EXTRAKTION DES OPIUMS MIT SALZSÄURE.

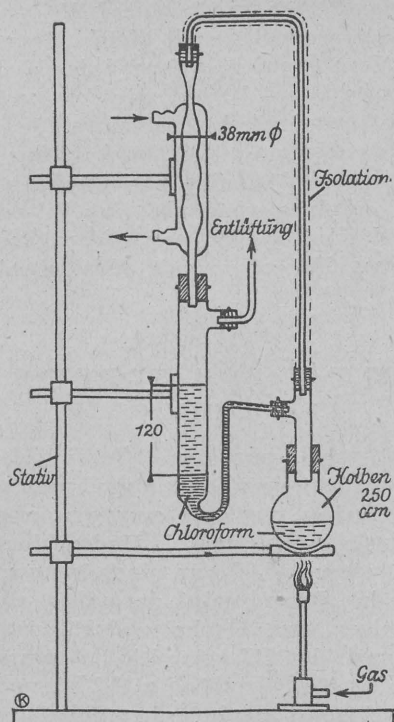
12,00 g Opium werden in einer tarierten Reibschale mit 15 ccm Wasser zu einem homogenen Brei zerrieben, welche Arbeit man sich zweckmäßig durch Einweichen über Nacht erleichtert. Man fügt dann allmählich unter gutem Durchmischen 110 ccm Salzsäure von 1,0% HCl-Gehalt dazu, so daß eine bleibende, stark congosaure Reaktion besteht (Congopapier stark blauviolett). Nach etwa einer Stunde ergänzt man den Inhalt der Reibschale mit Salzsäure (1%) auf 147 g, mischt wieder gut durch und filtriert an der Saugpumpe bei geringem Unterdruck durch ein trockenes Filter ab.

#### 2. EXTRAKTION MIT CHLOROFORM.

120 g Filtrat, welche unter Annahme von 25% unlöslichen Bestandteilen im Opium 10,0 g Einwaage an Opium entsprechen, werden im Extraktionsapparat (siehe Abbildung) über Chloroform geschichtet und  $4\frac{1}{2}$  bis 5 Stunden mit frischem Chloroform extrahiert. Die Chloro-

<sup>162)</sup> E. Anneler, Festschrift Emil Barell, S. 344. Basel 1936.





*Extraktionsapparat zur Bestimmung  
der Nebenalkaloide im Opium*

formdämpfe passieren den Wasserkühler, das kalte Kondensat durchtropft die 12 cm hohe Flüssigkeitssäule so rasch, daß in 10 Minuten 50—55 ccm Chloroform passieren (etwa 200—250 Tropfen pro Minute). Morphin und Kodein bleiben in der Säure, Narkotin, Papaverin und Thebain gehen als Hydrochloride in das Chloroform über.

### 3. ISOLIERUNG DES KODEINS.

Zur Trennung des Kodeins vom Morphin wird der im Extraktionsapparat verbliebene Opiumauszug durch Zusatz von 10 ccm 30prozentiger Natronlauge stark alkalisch gemacht und nach dem Durchmischen mit frischem Chloroform 3 bis 3½ Stunden lang extrahiert. Der Auszug wird mit 1 Tropfen Eisessig versetzt (zur Neutralisation allfälliger Spuren Aetznatron) und in Portionen in einem 100-ccm-Erlenmeyerkölbchen im Wasserbad zur Trockne verdampft. (Der Opiumauszug kann auch in einem Scheidetrichter mit aufeinanderfolgenden Portionen von 40 + 20 + 20 + 20 + 20 ccm Chloroform ausgeschüttelt werden, falls dies vorgezogen wird, doch hat man bei einigen Opiumsorten starke Emulsionsbildung zu gewärtigen.) Der Chloroformrückstand wird zur Austreibung der letzten Reste an Chloroform mit einigen ccm absolutem Alkohol aufgenommen und unter Ausblasen der Dämpfe mit einem Handgebläse wieder abgedampft. Dann löst man den Rückstand unter gelindem Erwärmen in 3 ccm Essigsäure (10%),

verdünnt mit 60 ccm Wasser, erwärmt auf 60° und fällt mit 3 ccm Ammoniak (10% NH<sub>3</sub>), wodurch noch kleine Mengen Nebenalkaloide unbekannter Art entfernt werden, während das Kodein im Wasser gelöst bleibt. Man läßt erkalten, filtriert nach einigen Stunden in einen 100-ccm-Scheidetrichter und wäscht dreimal mit je 5 ccm Wasser nach. Dann schüttelt man das Kodein mit Chloroform aus (20 + 20 + 10 + 10 ccm) und destilliert die Auszüge nacheinander in einem 50-ccm-Erlenmeyerkölbchen im Wasserbad ab; eine Filtration ist meist unnötig. Der Rückstand wird wieder, wie oben angegeben, zur Entfernung der letzten Reste Chloroform mit etwas absolutem Alkohol abgedampft.

#### 4. REINIGUNG DES ROH-KODEINS ÜBER DAS HYDROCHLORID:

Bei Opiumsorten, welche nur etwa 1% und weniger Kodein enthalten, wie z. B. beim türkischen Opium, muß man noch eine bekannte Menge, z. B. 50 mg Kodein pur. sicc. zusetzen, um die Kristallisation bei der nachfolgenden Abscheidung als Hydrochlorid zu sichern. Dies kann z. B. durch Zusatz von 5,00 ccm einer 1prozentigen benzolischen Lösung geschehen; das Benzol wird daraufhin abdestilliert. Zuletzt wird wieder mit einigen ccm Alkohol abdestilliert und warm ausgeblasen. Hierauf löst man den Rückstand in 3,0 ccm absolutem Alkohol, versetzt mit 1 Tropfen Methylrotlösung (0,2%) und dann unter Umschwenken tropfenweise mit alkoholischer Salzsäure (10% HCl in absolutem Alkohol) bis zum deutlichen Farbumschlag nach Rot. Weiterhin setzt man tropfenweise unter Umschwenken 1,0 ccm reinen Aether dazu, impft mit einer Spur wasserfreiem Kodeinhydrochlorid mit Hilfe eines Glasfadens, verschließt das Kölbchen mit einem dichten Kork und schwenkt es eine Stunde lang gelinde hin und her (auf einer Schüttelmaschine), bis der Boden mit feinen Kristallen besät ist, worauf man über Nacht bei 15–20° stehen läßt.

Am folgenden Tag gießt man die Mutterlauge durch ein Filterchen von 4 cm Durchmesser ab (die Kristalle haften zum größten Teil am Boden), wäscht Kölbchen und Filter dreimal mit je 1 ccm einer Mischung von 2 Volumen absolutem Alkohol mit 1 Volumen Aether nach und trocknet kurze Zeit bei etwa 80° unter Ausblasen der Dämpfe.

Da sich das Hydrochlorid nicht zur Wägung eignet, gewinnt man die Base daraus. Zu diesem Zwecke gießt man durch das Filter dreimal je 5 ccm heißes Wasser in das Kölbchen und löst damit das Kodeinhydrochlorid, gießt die Lösung in einen 100-ccm-Scheidetrichter, spült dreimal mit 5 ccm Wasser nach, macht mit 5 ccm Sodalösung (10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) alkalisch und schüttelt viermal mit je 10 ccm Chloroform gut aus, das man jedesmal durch dasselbe kleine, mit Chloroform benetzte Filter in ein genau gewogenes 50-ccm-Erlenmeyerkölbchen abfiltriert. Das Chloroform destilliert man im Wasserbad über, den Rückstand dampft man nochmals mit einigen ccm absolutem Alkohol ab, impft mit einer Spur wasserfreier Kodeinbase zur Beschleunigung der Kristallisation, trocknet dann etwa 20 Minuten lang bei 100°, wobei

man mit dem Gummigebläse die Dämpfe entfernt, und wägt nach dem Erkalten im Exsikkator.

Zum Gewicht des gefundenen Kodeins aus 10 g Opium sind als Mutterlaugenkorrektur 7 mg zu addieren, weiter sind die eventuell zugesetzten 50 mg Kodein zu subtrahieren.

Meist ist das so gewonnene Kodein nicht rein genug (F. unter 153°). Man reinigt es dann nochmals über das Hydrochlorid, indem man es wieder in 3 ccm absolutem Alkohol löst, mit alkoholischer Salzsäure neutralisiert usf. wie oben. Bei der Berechnung ist die Mutterlaugenkorrektur von 7 mg ein zweites Mal zu addieren.

#### TITRATION.

Beim Kodein kontrolliert man die Reinheit des zur Wägung gelangten Alkaloids zweckmäßig noch durch Titration.

Die gewogene Kodeinbase wird in 10,00 ccm 0,1n HCl durch gelindes Erwärmen oder längere Behandlung in der Kälte gelöst, die Lösung wird mit 20 ccm Wasser verdünnt, mit 1 Tropfen Methylnrot (0,2%) versetzt und kalt mit 0,1n Natronlauge zurücktitriert.

1 ccm 0,1n HCl entspricht 0,0299 g Kodein. pur. wasserfrei. Die titrierten Werte liegen meist ganz knapp unter den durch Wägung erhaltenen, wie aus folgender Aufstellung hervorgeht.

Kodeingehalt

gewogen	{	2,30	2,29	2,52	2,19	1,12	1,13	1,09	1,11	1,12
%	{									
titriert	{	2,29	2,27	2,49	2,21	1,12	1,12	1,08	1,09	1,12

Der titrierte Wert soll als maßgebend betrachtet werden.

Zur Bestimmung des Schmelzpunktes wird die Base nochmals isoliert, indem man die titrierte Lösung mit etwas Sodalösung alkalisch macht und einmal mit 10 ccm Chloroform ausschüttelt. Das Chloroform wird durch ein mit Chloroform benetztes Filterchen in ein kleines Kölbchen abgelassen, abdestilliert und der Rückstand kurze Zeit bei 100° getrocknet. Der Schmelzpunkt liegt nun meist über 153° und beträgt oft 154—155°.

#### 5. BESTIMMUNG DES THEBAINS.

Die bei der Extraktion des salzsauren Opiumauszuges mit Chloroform erhaltene Alkaloidlösung (siehe sub 2) wird in einem 100-ccm-Erlenmeyerkölbchen in Portionen im Wasserbad abdestilliert und der Rückstand noch zweimal mit je einigen ccm absolutem Alkohol zur Austreibung der letzten Chloroformreste abgedampft. Nach dem Erkalten wird der Rückstand in 45 ccm kalten Wassers gelöst und etwa 5 ccm Salzsäure (1% HCl) zugegeben, bis zur ganz schwach sauren Reaktion auf Congoapier, was man durch Tüpfeln mit einem Glasfaden feststellt. Nun wird die Hauptmenge an Narkotin und Papaverin aus der Lösung gefällt, indem man 6 g festes Natriumacetat zusetzt und durch Umschwenken in Lösung bringt, dann in einem Wasserbad allmählich auf etwa 40° erwärmt, wobei sich die Fällung zusammenballt. Nach dem Erkalten und mehrstündigem Stehen wird die Fällung



kristallinisch. Sie wird dann durch ein Papierfilter von 7 cm Durchmesser in einen 100-ccm-Scheidetrichter abfiltriert, Kölbchen und Filter werden mehrmals mit wenig Wasser (z. B. dreimal 5 ccm) nachgespült. An Stelle des Papierfilters kann man auch einen Goochtiiegel verwenden, dessen Boden man mit einem nassen Filtrierpapierscheibchen durch Ansaugen an der Wasserstrahlpumpe abdichtet. Das Kölbchen und das Filter mit dem Niederschlag bewahrt man für die Narkotin- und Papaverinbestimmung auf. — Die Fällung ist nicht vollständig, der Rest wird später gewonnen (siehe Abschnitt 6).

Das Filtrat wird mit überschüssiger Kaliumcarbonatlösung versetzt und die Thebainbase erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt, was mit 5mal 20 ccm erreicht wird. Die Auszüge werden in einem 100-ccm-Erlenmeyerkölbchen abdestilliert und der Rückstand zur Austreibung der Chloroformreste mit wenig Alkohol abdestilliert.

Es erfolgt nun die Reinigung des Thebains über das Bitartrat. Der Rückstand wird in 10 ccm Alkohol (von 93 bis 95 Gew.-%) durch gelindes Erwärmen gelöst und mit 0,8 ccm Weinsäurelösung (25 g Weinsäure in Wasser gelöst zu 100 ccm) gemischt<sup>163</sup>), wonach beim Erkalten das Thebainbitartrat in voluminöser Form auskristallisiert. Man schwenkt anfangs während der Kristallisation um und läßt dann über Nacht bei 15–20° stehen. Am folgenden Morgen filtriert man an der Wasserstrahlpumpe durch einen Goochtiiegel, dessen Boden mit einem benetzten, fest angesaugten Filtrierpapierscheibchen<sup>164</sup>) abgedichtet ist, in einem 25–30 ccm fassenden Filtrierstutzen. Den Niederschlag bringt man mit Hilfe des Filtrats und einem Gummiwischer quantitativ auf das Filter und wäscht 2–3mal mit je 2 ccm Alkohol nach.

Filtrat und Waschflüssigkeit werden quantitativ gesammelt und für die Bestimmung von Narkotin und Papaverin aufbewahrt.

Zur Gewinnung der Base aus dem Tartrat stellt man den Tiegel in ein 50-ccm-Becherglas, gießt 5 ccm Salzsäure (0,5% HCl) dazu (oder eventuell mehr), löst in der Kälte, verdünnt mit 20 ccm Wasser, gießt die Lösung in einen 100-ccm-Scheidetrichter und spült dreimal mit je 7 ccm Wasser nach. Dann macht man mit 2 ccm Ammoniak alkalisch und schüttelt das Thebain mit Benzol aus (20 + 20 + 10 + 10 + 10 ccm). Die vereinigten Benzolauszüge werden getrocknet (mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> oder Tragantpulver), in ein gewogenes 100-ccm-Kölbchen abfiltriert, mit Benzol nachgespült, im Wasserbad abdestilliert, der Rückstand wird im Vakuum über Chlorcalcium getrocknet und gewogen. Als Korrektur sind für je 10 ccm Mutterlauge der Bitartratsfällung 7 mg Thebainbase zu addieren. — Sollte der Schmelzpunkt stark unter 193 bis 194° liegen, was meistens der Fall ist, so reinigt man das Thebain nochmals über das Bitartrat; bei der zweiten Tartratsfällung muß die gleiche Mutterlaugekorrektur nochmals zugezählt werden.

<sup>163</sup>) Diese Mengen gelten für Beträge bis zu 0,17 g Thebain; bei größeren Beträgen verwendet man entsprechend mehr Alkohol und Weinsäure.

<sup>164</sup>) Man muß mit einigen Tropfen Wasser anfeuchten, dann gut absaugen und das Wasser entfernen; bei Verwendung von Alkohol haftet das Filter nicht am Boden.

## 6. ISOLIERUNG VON NARKOTIN + PAPAVERIN.

Die Hauptfraktion dieser Alkaloide wurde mit Natriumacetat sub 5 „Bestimmung des Thebains“ erhalten. Die Mutterlauge des Thebain-tartrats, welche den Rest enthält, wird samt der Waschflüssigkeit in einem 50-ccm-Kölbchen zur Trockne abdestilliert. Den Rückstand löst man in 5 ccm Wasser und füllt mit 4 g festem Natriumacetat (diese zweite Fraktion ist meist ziemlich unrein). Nachdem sich die Fällung zusammengeballt hat, was einige Stunden dauert, filtriert man sie durch ein Filter von  $4\frac{1}{2}$  cm Durchmesser ab und wäscht mit 3mal 2 ccm Natriumacetatlösung (10%) nach. Beide Alkaloidfraktionen (die sich auf zwei Filter und auf zwei Kölbchen verteilen, trocknet man 4 Stunden bei 100° und extrahiert sie dann mit warmem Benzol, wozu man  $20 + 7 + 7 + 7$  ccm verwendet. Hierzu gibt man die Filter in die entsprechenden Kolben, dazu das Benzol in den einen Kolben, erwärmt im Wasserbad, bearbeitet das Filter mit einem Glasstab, gießt die Lösung dann in den anderen Kolben, verfährt ebenso und filtriert zuletzt in einen 100-ccm-Scheidetrichter. Der Filterrand wird zuletzt noch mit heißem Benzol nachgespült. Die etwa 50 ccm betragende Benzollösung wird zwecks Reinigung zuerst mit 30 ccm Natronlauge (10% NaOH) und dann noch zweimal mit je 20 ccm Wasser ausgeschüttelt.

Die Waschflüssigkeiten werden verworfen.

Die Auszüge werden, wenn nötig, mit Natriumsulfat oder Tragantpulver getrocknet, in ein tariertes Kölbchen von 100 ccm filtriert und darin im Wasserbad abdestilliert; der Rückstand wird kurze Zeit bei 100° getrocknet und auf 0,05 g genau gewogen.

## 7. TRENNUNG DES NARKOTINS VOM PAPAVERIN.

Der gewogene Rückstand wird wieder in Benzol aufgenommen (auf 1 g Gewicht etwa 30 ccm Benzol) und die Lösung bei 20° mit alkoholischer Kalilauge gemischt (auf 1 g Gewicht 5,0 ccm Lauge mit 14 bis 16 Vol.-% KOH, titriert). Man läßt genau 30 Minuten lang stehen, wobei das Narkotin in das wasserlösliche narkotinsaure Kalium übergeht, während das Papaverin unangegriffen zurückbleibt. Dann gießt man die Flüssigkeit in einen 100-ccm-Scheidetrichter, spült das Kölbchen dreimal mit wenig Benzol und einmal mit 10 ccm Natronlauge (4% NaOH) nach. Man schüttelt gut durch, läßt absitzen und trennt die wäßrige Schicht in das 100-ccm-Kölbchen ab; die Benzollösung wird noch zweimal mit je 5 ccm Natronlauge, dann noch zweimal mit 5 ccm Wasser ausgeschüttelt.

## 8. BESTIMMUNG DES NARKOTINS.

Die wäßrigen Auszüge, welche 30–40 ccm betragen, werden so gleich mit konz. Salzsäure neutralisiert<sup>165)</sup>, dann wird ein Überschuß von 4 ccm konz. Salzsäure (36% HCl) zugemischt und zwecks Regenerierung des Narkotins 30 Minuten lang im Dampfbad auf 90 bis 95° erhitzt; man kühlt ab, filtriert in einen 150-ccm-Scheidetrichter, wäscht mit möglichst wenig Wasser nach, macht dann mit konz. Ammoniak

<sup>165)</sup> Bei einem eventuellen Unterbrechen der Arbeit soll man die neutrale oder schwach saure Phase herstellen.

alkalisch und schüttelt die Base mit Chloroform aus (20 + 10 + 10 + 10 ccm). Die (eventuell getrockneten und filtrierten) Chloroformauszüge werden im gewogenen Kölbchen im Wasserbad abdestilliert, der Rückstand wird nochmals mit wenig Alkohol heiß aufgenommen und abgedampft, dann kurze Zeit bei 100° getrocknet und gewogen.

Falls der Schmelzpunkt des gewonnenen Narkotins unter 173—174° liegt, kann das Alkaloid durch Umkristallisieren aus 50 vol.-prozentigem Alkohol leicht gereinigt werden. Zu diesem Zwecke löst man es zuerst in der Wärme in absolutem Alkohol (auf 1 g etwa 35 ccm), mischt dann das gleiche Volumen destilliertes Wasser dazu, läßt unter öfterem Umschwenken abkühlen und noch einige Stunden bei etwa 20° stehen, filtriert durch einen gewogenen Glasfiltratiegel, bringt das Alkaloid mit Hilfe des Filtrats quantitativ auf das Filter und wäscht es zuletzt einmal mit 5 ccm Alkohol (50 Vol.-%) aus, saugt an der Pumpe gut ab und trocknet bei 100°. Die Mutterlaugenkorrektur beträgt für je 70 ccm 50 vol.-prozentigen Alkohol 46 mg.

## 9. BESTIMMUNG DES PAPAVERINS.

(Reinigung über das Bioxalat).

Die Benzollösung des Papaverins (vgl. Abschn. 7) wird in ein 50-ccm-Kölbchen filtriert, mit Benzol nachgespült, im Wasserbad abdestilliert, dann wird der Rückstand nochmals in wenig absolutem Alkohol aufgenommen und wieder abdestilliert, die Dämpfe werden ausgeblasen. Der Rückstand wird nun mit 7,5 ccm<sup>166)</sup> Oxalsäurelösung (2% krist.) versetzt und durch Erhitzen in Lösung gebracht<sup>167)</sup>, auf Zimmertemperatur abgekühlt, die Lösung mit einer Spur Papaverinbioxalat geimpft, 1/2 Stunde lang zur Beschleunigung der Kristallisation auf eine langsam gehende Schüttelmaschine gestellt, worauf man 24 Stunden bei 20° stehen läßt<sup>168)</sup>. Nachher filtriert man die Mutterlauge durch ein Filterchen von 4 cm Durchmesser ab und wäscht Kölbchen und Filter mit 1prozentiger Oxalsäurelösung (3 + 2 ccm) aus. Man gibt das Filter in das Kölbchen zurück, dazu 10 ccm Salzsäure (1%), bringt das Papaverin durch Erhitzen in Lösung, filtriert durch ein 5-cm-Filter in einen 100-ccm-Scheidetrichter und wäscht mit 3mal 5 ccm Wasser nach. Das Filtrat versetzt man mit überschüssiger Kaliumcarbonatlösung (etwa 5 ccm Lösung 10%). schüttelt das Alkaloid mit Benzol aus (20 + 10 + 10 + 10 ccm), trocknet die Auszüge mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtriert sie in ein gewogenes 100-ccm-Kölbchen, wäscht mit Benzol nach und destilliert im Wasserbad zur Trockne. Der Rückstand wird nochmals mit einigen ccm absolutem Alkohol aufgenommen und wieder abgedampft; die Dämpfe werden ausgeblasen, wobei Kristallisation eintritt (eventuell impft man mit einer Spur Papaverinbase). Man trocknet etwa 20 Minu-

<sup>166)</sup> Man rechnet auf je 0,1 g Papaverin 0,1 g Oxalsäure = 5 ccm.

<sup>167)</sup> Die Lösung ist meist nicht ganz klar; die ungelösten Partikel werden später mit der salzsauren Lösung abfiltriert.

<sup>168)</sup> Bei Opiumsorten, welche sehr wenig Papaverin enthalten (unter 1%), ist zu empfehlen, eine bekannte Menge reines Papaverin (z. B. 50 bis 100 mg) zuzusetzen, in analoger Weise wie beim Kodein beschrieben, wodurch ein vollständigeres Auskristallisieren bewirkt wird.



ten bei 100° und wägt nach dem Erkalten. Zum gefundenen Gewicht werden für 7,5 ccm verwendeter Oxalsäurelösung 6,5 mg addiert als Verlust in der Mutterlauge. Der Schmelzpunkt beträgt meist 145 bis 146° (F. der reinen Base 147—148°).

## B. MOHNKAPSELN.

Unreife Mohnköpfe, *Fructus Papaveris immaturi*, sind in das Erg.-B. 6 aufgenommen worden; eine Prüfung auf Alkaloide oder eine Bestimmung des Gehaltes wird aber nicht verlangt. Die Pharm. Helv. V führt unter der Bezeichnung *Fructus Papaveris*, Mohnfrucht, die reifen Kapseln. Zur Feststellung des Alkaloidgehaltes wird nur eine qualitative Prüfung vorgeschrieben:

„Wird 1 g geschnittene Mohnfrucht (III) mit einer Mischung von 1 ccm verd. Salzsäure (etwa 2n) und 9 ccm Wasser 2 Stunden lang mazeriert und die Flüssigkeit filtriert, so muß Mayers Reagens im Filtrat einen deutlichen Niederschlag geben.“

Über die quantitative Bestimmung des Alkaloidgehalts der Mohnkapseln, insbesondere des Morphins, liegt eine ganze Reihe von Arbeiten vor. Bei dem geringen Alkaloidgehalt sind vor allem colorimetrische Verfahren angewandt worden. Es sei verwiesen auf die Arbeiten von A. Heiduschka und M. Faul<sup>169)</sup> und von L. Lautenschläger<sup>170)</sup>. Weitere Literaturangaben finden sich in der Arbeit von W. Küssner<sup>113)</sup>. Für größere Ansprüche an Genauigkeit kommt die gewichtsanalytische Bestimmung in Betracht; geeignete Verfahren sind in neuerer Zeit von H. M. Wüest und A. J. Frey<sup>109)</sup> und von W. Küssner<sup>113)</sup> beschrieben worden.

### Bestimmung des Morphins nach Wüest und Frey.

„Man trocknet etwa 300 g Droge bei 50—60° bis zur Gewichtskonstanz und gibt die trockene Droge in eine kleine Schlagmühle (z. B. von Peppink und Zoonen, Amsterdam), die die zähen Pflanzenteile in kürzester Zeit in feines Pulver verwandelt.

200,0 g Drogenpulver werden in einem kurz- und weithalsigen JenaKolben von 3 l Inhalt mit 1000 ccm Alkohol (90 Gew.-%, mit 2 % Benzol denaturiert) und 10 ccm reiner konz. Salzsäure auf dem Dampfbad unter häufigem Schütteln 2—3 Minuten aufgekocht (kein Rückflußkühler nötig). Man kühlt in fließendem Wasser, nutscht auf einer Porzellannutsche von etwa 20 cm Ø ab (Vorsicht wegen Übersäumen) und wäscht mit 500 ccm Alkohol nach. Der Nutschrückstand wird ein zweites Mal 2—3 Minuten mit 1 l Alkohol und 10 ccm konz. Salzsäure gekocht, worauf wieder gekühlt, abgenutscht und mit 250 ccm Alkohol gewaschen wird. Die Extraktion ist damit beendet, die Droge kann weggeworfen werden. Dauer der Extraktion höchstens 3 Stunden.

Der alkoholische, ganz schwach congosauer reagierende Auszug wird im Vakuum auf 120 ccm eingengt, das Konzentrat spült man quantitativ mit 100 ccm Wasser in ein Becherglas von 500 ccm, worauf man 20 g ungelöschten Kalk in Pulverform zugibt und gut durchrührt.

<sup>169)</sup> A. Heiduschka und M. Faul: Arch. Pharmaz. 255, 172 (1917).

<sup>170)</sup> L. Lautenschläger: Arch. Pharmaz. 257, 13 (1919).

Man läßt unter gelegentlichem Durchrühren eine halbe Stunde stehen, nutsch den Niederschlag ab und wäscht ihn mit 40 ccm Wasser nach, worauf man ihn mit 80 ccm Wasser anteigt, wiederum nutsch und mit 40 ccm Wasser nachwäscht. Das kalkalkalische Filtrat soll etwa 400 ccm betragen. Nun setzt man mit Sodapulver bei 50° um, bis eine filtrierte Probe auf weiteren Sodazusatz keine Fällung mehr gibt. Das ausgefällte Calciumcarbonat wird genutscht und viermal mit 25 ccm Wasser gewaschen. Das klare, hellbraune Filtrat säuert man mit reiner konz. Salzsäure an (schwach congosauer) und gibt am Rührwerk feines Sodapulver zu, bis die Lösung Phenolphthaleinpapier schwach rosa färbt; dabei tritt keine bleibende Trübung ein. Nun rührt man das Morphin dreimal mit je 250 ccm Butanolbenzol (1:1 Vol.) aus; die Trennung der Schichten erfolgt rasch. Aus dem organischen Lösungsmittel (etwa 700 ccm) entfernt man das Morphin durch Ausschütteln mit 30 ccm 2prozentiger Schwefelsäure; zur Schichtentrennung läßt man 2—3 Stunden stehen, trennt ab und schüttelt mit 10 ccm Wasser aus, wobei die Trennung in 1—2 Stunden erfolgt. Die saure Lösung von Morphinsulfat versetzt man noch am gleichen Tag mit 30 ccm Aether, gibt soviel Sodapulver zu, daß die Flüssigkeit gerade eben phenolphthaleinalkalisch reagiert und schüttelt 2 Minuten kräftig durch. Am folgenden Tag wird das ausgeschiedene Morphin abgenutscht, mit 20 ccm Wasser gewaschen, bei 110° getrocknet und gewogen.

Die gefundene Grammzahl mal 5 gibt den Morphingehalt in ‰, bezogen auf die bei 50° getrocknete Droge. Durch Umrechnung erhält man den Gehalt, bezogen auf die lufttrockene Ware.“

Das erhaltene Analysenmorphin ist noch relativ unrein und besitzt einen Gehalt von 85—93%. Der Minderwert von durchschnittlich 11% dürfte der Menge Morphin entsprechen, die beim Analysengang in der Mutterlauge verbleibt. Da keine Mutterlaugenkorrektur angewandt wird, können die gewogenen Morphinwerte in erster Annäherung als tatsächlicher Morphingehalt angesehen werden.

### **Bestimmung des Morphins nach Küssner.**

Samenfreie Mohnkapseln werden grob gepulvert (Sieb 3—4) und bei 75° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. 150 g des trockenen Mohnkapselpulvers werden mit 150 ccm Sodalösung (Natr. carbonic. sicc. 7,5, Wasser 92,5) sorgfältig durchfeuchtet und 1 Stunde lang der Quellung überlassen. Die alkalisierte Droge wird in einen Soxhlet-Extraktionsapparat eingesetzt und 8 Stunden lang bei möglichst starkem Durchfluß mit Methylenchlorid extrahiert. Das Extrakt wird völlig methylenchloridfrei destilliert, zum Schluß unter Zusatz von 10 ccm Methanol. Der Rückstand wird mit 25 ccm 1,0n Natronlauge übergossen und durch Umschwenken darin verteilt. Die alkalische Extraktlösung wird mit 225 ccm Wasser verdünnt, wobei dieselbe durch mehrfaches Nachspülen mit Teilen dieser Wassermenge quantitativ in eine tarierte Rollflasche von 400 ccm überführt wird. Dann werden 25 ccm Calciumchloridlösung (Calc. chlorat. pur. sicc. 90% 6.0. Wasser 94) hinzugefügt, 1 Minute lang kräftig geschüttelt und mit Wasser auf ein Gesamtgewicht von 305 g gebracht. Die Mischung wird wieder eine Mi-

nute lang kräftig geschüttelt und dann durch ein Faltenfilter von 18 cm  $\varnothing$  in einen Scheidetrichter von 500 ccm filtriert, ohne nachzuwaschen. Das Filtrat wird viermal mit je 25 ccm Chloroform ausgeschüttelt, die abgetrennten Chloroformlösungen werden als wertlos beseitigt. Von der ausgeschüttelten, wäßrigen Lösung werden 250 g in einen Erlenmeyerkolben von 500 ccm eingewogen, mit 2,0 g Natr. carbonic. crist. versetzt und auf 50° erwärmt. Nach Erreichung dieser Temperatur wird gleich in Eiswasser gekühlt, und dann das ausgeschiedene Calciumcarbonat durch ein Faltenfilter von 12,5 cm abfiltriert, ohne nachzuwaschen. 201 g Filtrat (entsprechend 100 g Droge) werden in einen Scheidetrichter von 500 ccm eingewogen und mit 8 ccm 2n Salzsäure angesäuert. Die saure Lösung wird viermal mit je 25 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die abgetrennten Chloroformlösungen werden als wertlos beseitigt. Die ausgeschüttelte wäßrige Lösung wird dann durch ein Faltenfilter von 12,5 cm  $\varnothing$  in einen anderen Scheidetrichter von 500 ccm filtriert, nachgewaschen wird dreimal mit je 10 ccm Wasser. Das Filtrat wird mit 5 g Kristallsoda alkalisiert und dann mit 25 ccm Phenol (Phenol. liquefact. DAB. 6) versetzt und 1 Minute lang kräftig geschüttelt, dann werden 50 ccm Aether hinzugefügt und wieder geschüttelt; beim Stehen erfolgt schnell die Trennung in eine Phenol-Aetherschicht und eine Wasserschicht. Diese Extraktion wird in gleicher Weise noch dreimal wiederholt. Die Phenolätherextrakte werden der Reihe nach durch ein Faltenfilter von 12,5 cm  $\varnothing$  über 5 g trockenes Natriumsulfat in einen Scheidetrichter von 500 ccm filtriert und dann mit einer 0,5prozentigen Lösung von konz. Schwefelsäure in Morphinwasser (bei 20° gesättigt) ausgeschüttelt und zwar mit 10 + 5 + 5 + 5 ccm. Bei der dritten Ausschüttelung wird die Reaktion gegen Congopapier geprüft, falls noch keine Bläuung des Congopapiers eintritt, wird die Säuremenge um weitere 10 ccm erhöht.

Die vereinigten sauren Extrakte werden mit 5 ccm Aether und dann mit 1 g Ammoniumchlorid und 1,5 ccm Ammoniakflüssigkeit (10%) versetzt. Beim Rühren fällt das Morphin kristallinisch aus; zur Vervollständigung der Fällung wird das Kölbchen 12–20 Stunden lang stehen gelassen. Das ausgefallene Morphin wird dann in einem tarierten Sinterglastiegel abgenutscht, mit 2×5 ccm Morphinwasser und 1×5 ccm Aether gewaschen und nach einer Vortrocknung im Exsiccator 1 Stunde lang bei 105° getrocknet und gewogen. Das gefundene Gewicht wird als Prozentgehalt der untersuchten Mohnkapseln an Morphin angesprochen.

Das so erhaltene Morphin zeigt sich bei mikroskopischer Betrachtung als völlig einheitlich kristallinisch, der Schmelzpunkt in der Glaskapillare liegt bei 245–247° unkor.

### **Bestimmung der nichtphenolischen Gesamtalkaloide nach Küssner.**

100 g trockene, grob gepulverte Mohnkapseln (Sieb 3–4) werden mit 100 ccm Sodalösung (Natr. carbonic. sicc. 7,5, Wasser 92,5) durchfeuchtet und nach einstündiger Quellung in einem Soxhletapparat mit Aether extrahiert. Die Extraktionsdauer beträgt bei starkem Durch-



fluß 5 Stunden. Das Extrakt wird auf etwa 1 l abdestilliert und mit dem eventuell auftretenden kristallinen Niederschlag in einen 2-Liter-Scheidetrichter' gespült. Das Extrakt wird darin mit 1prozentiger Schwefelsäure ausgeschüttelt, bis die Alkaloidprobe mit Mayers Reagens negativ ausfällt.

Zur ersten Ausschüttelung werden 20 ccm 1prozentige Schwefelsäure genommen, für die weiteren Ausschüttelungen je 10 ccm. Zur vollständigen Extraktion der Alkaloide sind durchschnittlich 5—8 Ausschüttelungen notwendig.

Die sauren Alkaloidlösungen werden zusammen zweimal mit je 50 ccm Aether gewaschen, dann in einem Kölbchen unter Vakuum entäthert, in einen Scheidetrichter filtriert und mit Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Natronlauge alkalisiert (phenolphthaleinrot) und einmal mit 100 und viermal mit je 50 ccm Aether ausgeschüttelt. Die ätherischen Lösungen werden über 2 g Natr. bicarbonic. filtriert. Das Filtrat wird abdestilliert und der Rückstand nach Trocknung unter Vakuum bei 60° bis zur Gewichtskonstanz gravimetrisch bestimmt. Das gefundene Gewicht wird als Prozentgehalt der untersuchten Mohnkapseln an nichtphenolischen Opiumalkaloiden angesprochen.

### C. SAMEN.

Für die Bewertung der Mohnsamen kommt vor allem die Bestimmung des Fettgehalts in Betracht, der durch Extraktion mit Petroläther ermittelt wird. (Über die Ausführung vgl. Deutsche Einheitsmethoden 1930, Wizöff, S. 15.)

## Verwendung und Arzneiformen.

### A. OPIUM.

Der größte Teil des erzeugten Opiums wird nicht für medizinische, sondern für Genußzwecke verwendet. Da dieser Gebrauch aber im wesentlichen auf den Orient beschränkt ist, soll nicht näher darauf eingegangen werden.

Die therapeutische Wirkung des Opiums wird vor allem durch das Morphin bedingt, aber auch die anderen Alkaloide sind daran beteiligt. Einige verstärken die Wirkung des Morphins, andere schwächen sie ab. Außerdem enthalten Opium und seine galenischen Präparate Substanzen, die zwar selbst keine therapeutische Wirkung besitzen, aber doch die Art und Dauer des Eintretens der Alkaloidwirkung beeinflussen. Morphinwirkung und Opiumwirkung sind somit nicht identisch. Opium wird vor allem als beruhigendes und schmerzstillendes Mittel gebraucht. Durch die Ruhigstellung des Darmes wirkt es gegen Durchfälle, wobei gleichzeitig etwa vorhandene Darmschmerzen beseitigt werden.

### Opium (= Rohopium).

Das DAB. 6 verlangt einen Mindestgehalt von 12% Morphin für das bei 60° getrocknete Opium, die Pharm. Helv. V 10,5% Morphin, bezogen auf wasserfreies Opium. Anforderungen an die Provenienz werden nicht mehr gestellt, während im DAB. 5 und den früheren deutschen Arzneibüchern Kleinasien als Herkunftsland angegeben wurde. Rohopium wird nicht unmittelbar als Arzneimittel verwendet; wird von einem Arzt Opium verordnet, so ist immer Opium pulveratum abzugeben.

Das Rohopium dient als Ausgangsmaterial für die Gewinnung der Alkaloide und der galenischen Opiumpräparate. Die technische Darstellung der Opiumalkaloide erfolgt im wesentlichen nach dem von Robertson, Gregory und Anderson ausgearbeiteten Verfahren. Hierbei wird das zerkleinerte Opium in Extraktionsbatterien mit Wasser nach dem Gegenstromprinzip ausgezogen. Die Alkaloide gehen zum größten Teil als Salze der Mekonsäure, Milchsäure und Schwefelsäure in Lösung. Dabei ist es wesentlich, daß Morphin und Kodein vollständig in den Auszug gelangen, während vom Narkotin etwa zwei Drittel ungelöst bleiben. Der Auszug wird nun bei 70 bis 75° mit einer heißen 50prozentigen Calciumchloridlösung versetzt, wodurch die an die Alkaloide gebundenen Säuren als Calciumsalze gefällt und die Alkaloide in Hydrochloride übergeführt werden. Nach dem Erkalten und zweitägigem Stehen wird die klare Lösung abgese-

sen, der Niederschlag abgesaugt und mit möglichst wenig Wasser ausgewaschen. Das Filtrat mit den Waschwässern beträgt für 1 kg Opium etwa 2,5—3 l und wird nun im Vakuum auf 500 ccm eingengt. Beim Stehen in der Kälte kristallisiert ein Gemisch von Morphin- und Kodeinhydrochlorid aus, das Gregory-Salz; es enthält 1 Teil Kodein auf 10—20 Teile Morphin. Durch Einengen der Mutterlauge wird eine zweite Kristallisation gewonnen.

Zur Zerlegung des Gregory-Salzes wird dieses in Wasser von 60° gelöst und mit Ammoniak unter Vermeidung eines Überschusses bis zur Rötung von Phenolphthalein versetzt. Dabei scheidet sich das Morphin (Optimum der Fällung pH = 9,0; vgl. S. 268) kristallisiert ab und kann nun ins Hydrochlorid übergeführt werden. Das Kodein wird durch den Ammoniakzusatz nicht mit gefällt. Zu seiner Gewinnung wird das Filtrat des Morphinniederschlags im Vakuum eingengt, bei 80° mit Natronlauge versetzt, wobei das Ammoniak entweicht, und nach dem Erkalten mit Chloroform ausgeschüttelt. Den Chloroformauszügen wird das Kodein mit verd. Schwefelsäure entzogen und als Sulfat zur Kristallisation gebracht.

Die Mutterlauge des Gregory-Salzes enthält noch etwa 20% des ursprünglich vorhandenen Morphins, das aber nicht mehr durch Kristallisation gewonnen werden kann. Es wird daher in Diacetylmorphin verwandelt, das sich durch Umkristallisieren aus Aceton reinigen und durch Erhitzen mit Salzsäure in Morphinhydrochlorid überführen läßt.

Die nach der Abscheidung des Diacetylmorphins verbleibende Mutterlauge enthält noch Narkotin (etwa  $\frac{1}{3}$  der ursprünglichen Menge), Narcein, Thebain, Papaverin und die übrigen Alkaloide. Für die nicht einfache Aufarbeitung dieser Mutterlauge sei auf die Literatur verwiesen<sup>171)</sup>.

Die Hauptmenge des Narkotins (etwa  $\frac{2}{3}$ ) ist in den beim Auslaugen des Opiums mit Wasser verbliebenen Rückständen enthalten. Zu seiner Gewinnung werden diese mehrmals mit verdünnter Salzsäure ausgezogen und die Auszüge im Vakuum weitgehend eingengt. Das Narkotin wird dann mit Natriumcarbonat gefällt und durch Umkristallisieren aus Aceton gereinigt.

### Opium pulveratum.

Zur Bereitung des Opiumpulvers wird Rohopium in ein mittelfeines Pulver verwandelt und durch Mischen mit einem Gemenge von 6 Teilen Milchzucker und 4 Teilen Reisstärke auf einen Gehalt von 10% Morphin eingestellt. Es wird unmittelbar in der Rezeptur verwendet. Eine Mischung von 1 Teil Opiumpulver, 1 Teil fein gepulverter Brechwurzel und 8 Teilen fein gepulvertem Milchzucker ist das *Pulvis Ipecacuanhae opiatum* (Doversches Pulver), das als Mittel gegen Husten und auch gegen Darmkatarrh verwendet wird.

<sup>171)</sup> R. Seka: Handbuch der Pflanzenanalyse, herausgegeben von G. Klein, Bd. IV/1, S. 611. Wien 1933.

E. Kauder: Arch. Pharmaz. 228, 424 (1890).

S. I. Kanewskaja: J. prakt. Chem. [2] 108, 247 (1924).



Da durch die Einstellung des Opiumpulvers auf einen Gehalt von 10% Morphin nur dieses berücksichtigt wird, die Wirkung des Opiums aber auf der Gesamtwirkung der einzelnen Bestandteile beruht, hat P. v. der Wielen<sup>172)</sup> vorgeschlagen, durch Mischen verschiedener Opiumsorten ein „Normalopium“ von einem festgelegten Gehalt an Morphin, Narkotin, Kodein und Mekonsäure herzustellen.

### **Tinctura Opii simplex.**

Einfache Opiumtinktur wird durch Mazeration von 15 Teilen mittelfein gepulvertem Opium (mindestens 12% Morphin, nicht Opiumpulver) mit einer Mischung von 70 Teilen verd. Weingeist und 70 Teilen Wasser bereitet. Das im Opium enthaltene Morphin geht dabei zu etwa 90% in die Tinktur über, ihr Morphingehalt soll 0,98 bis 1,02% betragen. Liegt der Gehalt höher, so ist die Tinktur durch Zusatz einer Mischung von gleichen Teilen verd. Weingeist und Wasser auf den vorgeschriebenen Gehalt einzustellen.

Nach der Vorschrift der Pharm. Helv. V wird Tinctura Opii durch Lösen von 50 Teilen Opiumextrakt (Gehalt 19,8–20,2% Morphin) in 750 Teilen Wasser und Zusatz von 200 Teilen Spiritus bereitet. Der Morphingehalt soll 0,95 bis 1,05% betragen.

Opium  $\theta$  des HAB. wird nach § 4 durch Mazeration mit 35prozentigem Weingeist bereitet und entspricht der *Tinctura Opii simplex* des DAB. 6.

### **Tinctura Opii crocata.**

Safranhaltige Opiumtinktur wird in der gleichen Weise wie einfache Opiumtinktur bereitet, aber unter Zusatz von 5 Teilen Safran, 1 Teil grob gepulverten Gewürznelken und 1 Teil grob gepulvertem Ceylonzimt; der Morphingehalt soll ebenfalls 0,98 bis 1,02% betragen. Safranhaltige Opiumtinktur wird nur noch selten gebraucht und vielfach als obsolet angesehen, andererseits besteht aber auch die Ansicht, daß die Opiumwirkung durch den Safran verstärkt wird.

### **Tinctura Opii bencoica.**

Benzoehaltige Opiumtinktur enthält nur 0,05% Morphin und wird aus 1 Teil Anisöl, 2 Teilen Kampfer, 4 Teilen Benzoesäure, 10 Teilen einfacher Opiumtinktur und 183 Teilen Weingeist bereitet. Sie wird ausschließlich als Hustenmittel verordnet.

### **Sirupus Opii concentratus.**

Opiumsirup wird nach der Pharm. Helv. V durch Lösen von 2,5 Teilen Opiumextrakt in 5 Teilen Wasser und Vermischen mit 992,5 Teilen Zuckersirup bereitet; der Morphingehalt beträgt somit 0,05%. Durch Vermischen von 20 Teilen *Sirupus Opii concentratus* mit 80 Teilen *Sirupus simplex* wird *Sirupus Opii dilutus* mit 0,01% Morphin erhalten.

<sup>172)</sup> P. v. der Wielen: Pharmac. Journ. [4] 37, 114 (1913); Chem. Zbl. 1913 II, 1171.

## Extractum Opii.

Opiumextrakt wird nach dem DAB. 6 durch doppelte Mazeration von Opium mit Wasser und Eindampfen des Auszugs im Vakuum erhalten und ist nötigenfalls durch Zusatz von Milchzucker auf einen Gehalt von 19,82 bis 20,25% Morphin einzustellen. Nach der Vorschrift der Pharm. Helv. V wird die zweite Mazeration unter Zusatz von Phosphorsäure ausgeführt, es folgt noch eine dritte und vierte Mazeration mit Wasser. Zur Abscheidung von Nebenstoffen wird jeder Auszug auf 65° erhitzt und dann auf Eis gestellt. Die vereinigten Auszüge werden wieder 24 Stunden auf Eis gestellt, filtriert und unter vermindertem Druck bei 30—40° zur Trockne eingedampft. Durch Verreiben mit Milchzucker wird das Extrakt auf einen Morphingehalt von 19,5 bis 20,2% eingestellt. Auf diese Weise wird ein besonders helles, gut lösliches Präparat erhalten.

## Iniectabile Opii.

Opium-Injektionslösung des Schweizer Arzneibuchs ist eine unter Zusatz von Spiritus bereitete und sterilisierte Lösung, die in 100 ccm 2,5 g Opiumextrakt und 0,66 g Morphinhydrochlorid, entsprechend 0,01 g Morphin in 1 ccm, enthält.

## Opium concentratum.

Opiumkonzentrat besteht aus den mit Morphinhydrochlorid auf einen Gehalt von 48 bis 50% Morphin eingestellten salzsauren Gesamtalkaloiden des Opiums. Es wird nach einer ziemlich umfangreichen Vorschrift des DAB. 6 aus Opium hergestellt<sup>173)</sup>. Opialum, das entsprechende Präparat der Pharm. Helv. V, wird durch sorgfältiges Mischen der Hydrochloride von Narcein (1 Teil), Thebain (2 Teile), Kodein (2,5 Teile), Papaverin (4 Teile), Narkotin (24,5 Teile) und Morphin (66 Teile) erhalten. Dem Opiumkonzentrat entsprechende Spezialpräparate sind Pantopon, Laudanon und andere. Alle diese Präparate werden in der Rezeptur in Lösungen, Pulvern, Tabletten und Zäpfchen und wegen ihrer guten Löslichkeit auch zu Injektionen verwendet. *Iniectabile Opiali* der Pharm. Helv. V ist eine Lösung, die 2 g Opial in 100 ccm, entsprechend 0,01 g Morphin in 1 ccm, enthält.

## Narcophin.

Narkophin ist Morphin-Narkotinmekonat  $[(C_{17}H_{19}O_3N)(C_{22}H_{23}O_7N)]C_7H_4O_7 \cdot 4H_2O$  mit einem Gehalt von etwa 30% Morphin und etwa 43% Narkotin. Seit 1941 wird Narkophin bis auf weiteres unter Verwendung von Chelidonsäure an Stelle von Mekonsäure hergestellt<sup>174)</sup>. Das Anwendungsgebiet des Narkophins ist das gleiche wie das des Morphins. Durch das Narkotin soll die zentralnarkotische Wirkung des Morphins erhöht, die atemlähmende verringert werden.

<sup>173)</sup> Vgl. hierüber auch F. Hagelstein: Pharmaz. Ztg. **80**, 544 (1935).

<sup>174)</sup> Dtsch. Apoth.-Ztg. **56**, 421 (1941). Erste Mitteilung des Reichsgesundheitsamtes über kriegsbedingte Änderung von Vorschriften des Deutschen Arzneibuchs 6. Ausgabe. Vom 14. Januar 1943. (R.-Ges. Bl. 1943, Nr. 3).

Von den Einzelalkaloiden des Opiums finden vor allem Morphin, Kodein und Papaverin in Form geeigneter Salze Verwendung. Thebain, Narkotin und Narcein sind für sich als Arzneimittel nicht gebräuchlich, aber für Kombinationen wie Opial und Narkophin von Bedeutung.

### Morphin.

Die Anwendung des Morphins beruht auf seiner narkotischen und analgetischen Wirkung, als Schlafmittel kommt es nur dann in Betracht, wenn Schmerzen die Ursache der Schlaflosigkeit sind. Es wird vor allem in Form des Hydrochlorids,  $(C_{17}H_{19}O_3N) HCl \cdot 3H_2O$  verwendet, das in der Rezeptur zu Lösungen, Pulvern, Zäpfchen und Injektionen verarbeitet wird. Von weiteren Salzen des Morphins werden nur das Sulfat und das Acetat gelegentlich angewendet, dagegen sind eine Reihe von Derivaten von großer Bedeutung<sup>175)</sup>.

Das durch Aethylierung der phenolischen Hydroxylgruppe des Morphins entstehende Aethylmorphin ist als Hydrochlorid (Dionin)  $[C_{17}H_{18}(OC_2H_5)_2O_2N] HCl \cdot 2H_2O$  in das DAB. 6 aufgenommen worden. Es unterscheidet sich in seiner Wirkung kaum vom Kodein und ist wie dieses ein gutes Hustenmittel. Zwei weitere Aether des Morphins, der Benzyläther (Peronin) und der Allyläther (Enomorphin), sind nicht mehr im Gebrauch.

Von den Estern des Morphins findet nur noch das Diacetylmorphin (Heroin) medizinische Verwendung. Es ist als Hydrochlorid in das DAB. 6 aufgenommen worden. Während durch Veräthern (Methylierung, Aethylierung) die Wirkung des Morphins abgeschwächt wird, wird sie durch Verestern verstärkt. So wirkt das Heroin etwa dreimal so stark wie das Morphin. Insbesondere wird die Beruhigung der Atmung durch so kleine Dosen hervorgerufen, die kaum andere Wirkungen verursachen. Infolge der starken euphorischen Wirkung ist aber die Gefahr des Mißbrauchs beim Heroin besonders groß. Es wird deshalb nur noch wenig angewendet, zumal es sich als Mittel zur Hustenlinderung durch das viel harmlosere Kodein ersetzen läßt.

Durch Abspaltung von Wasser entsteht aus dem Morphin das Apomorphin (vgl. II. Teil „Inhaltsstoffe“), dessen Hydrochlorid in das DAB. 6 aufgenommen worden ist. Apomorphin wirkt erregend auf das Brechzentrum. Als Brechmittel wird es aber kaum gebraucht, häufig dagegen als Expectorans, da es wie alle Brechmittel in kleinen, nicht Erbrechen erregenden Dosen expektorierend wirkt.

Durch katalytische Hydrierung unter Verwendung von wenig Palladium entsteht aus Morphin das Dihydromorphin (Paramorfan). Unter dem Einfluß von viel Palladium erfolgt dagegen eine Verschiebung von Wasserstoff, die Hydroxylgruppe in Ring III (vgl. die Konstitutionsformel im II. Teil „Inhaltsstoffe“) wird zur Ketogruppe dehydriert, und die in der Nähe befindliche Doppelbindung wird hydriert. Es entsteht so das Dihydromorphinon (Dilaudid).

<sup>175)</sup> Th. Boehm: Die Chemie des Morphins und seiner pharmazeutisch wichtigen Abkömmlinge. Apoth.-Ztg. 48, 844, 861, 875 (1933).

C. Mannich: Die Veredelung natürlicher Alkaloide auf chemischem Wege. Festschrift Emil Barends, S. 96. Basel 1936.



Schließlich sei noch das Morphin-aminoxyd erwähnt, das durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd auf Morphin entsteht und sich unter der Bezeichnung Genomorphin im Handel befindet. Es ist zwar so gut wie unwirksam, kann aber durch schweflige Säure leicht in Morphin zurück verwandelt werden. Vorsorglich ist es daher den dem Opiumgesetz unterworfenen Betäubungsmitteln gleichgestellt worden.

### Kodein.

Im Kodein ist durch die Verätherung der phenolischen Hydroxylgruppe die Wirkung des Morphins erheblich abgeschwächt. Das Kodein wirkt daher viel weniger narkotisch und lähmend auf das Atemzentrum. Auch die stopfende Wirkung macht sich nicht bemerkbar, dagegen wirkt das Kodein beruhigend auf das Hustenzentrum, so daß es ein gutes und viel verwendetes Hustenmittel darstellt. Die gegenüber dem Morphin wesentlich verminderte schmerzstillende Wirkung kommt besonders in Kombination mit anderen Arzneimitteln, z. B. mit Phenacetin und Acetylsalicylsäure, zur Geltung. Da Kodein kaum suchtbildend wirkt, findet es als Ersatz des Morphins bei Entziehungs-kuren der Morphinisten Verwendung.

Kodein wird vor allem als Phosphat,

$[C_{17}H_{18}(OCH_3)O_2N]H_3PO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ , (DAB. 6, Pharm. Helv. V),  
seltener als Hydrochlorid,

$[C_{17}H_{18}(OCH_3)O_2N]HCl \cdot 2H_2O$  (Erg.-B. 6, Pharm. Helv. V),  
in besonderen Fällen auch als freie Base,

$C_{17}H_{18}(OCH_3)O_2N \cdot H_2O$ , (Erg.-B. 6, Pharm. Helv. V)  
angewendet. *Sirupus Codeini*, ein 0,25 % Kodeinphosphat enthaltender Zuckersirup, ist sowohl in das Erg.-B. 6 wie in die Pharm. Helv. V aufgenommen worden. Ferner führt die Pharm. Helv. V die folgenden kodeinhaltigen Präparate: *Sirupus Picis cum Codeino*, *Sirupus Creosoti compositus*, *Compressi Codeini compositi* und *Compressi Acidi acetylo-salicylici compositi*.

Das aus dem Opium erhältliche Kodein reicht bei weitem nicht aus, um den Bedarf zu decken. Die Hauptmenge wird daher durch Methylierung von Morphin gewonnen. Auch Derivate des Kodeins finden medizinische Anwendung. So werden Dihydrokodein (Paracodin) und Dihydrokodeinon (Dicodid) in derselben Weise aus Kodein erhalten wie Dihydromorphin und Dihydromorphinon aus Morphin. Paracodin soll als Hustenmittel noch besser wirken als Kodein, Dicodid kommt in seiner Wirkung dem Morphin sehr nahe, soll aber keine Schläfrigkeit verursachen.

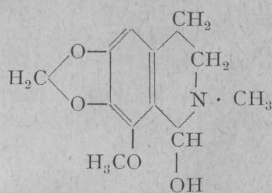
### Thebain.

Wie bereits erwähnt wurde, findet das Thebain selbst nur eine sehr beschränkte Verwendung. Wichtig sind dagegen zwei seiner Umwandlungsprodukte. Auf verschiedene Weise läßt es sich in Dihydrooxykodeinon überführen, dessen Hydrochlorid,  $(C_{18}H_{21}O_4N)HCl \cdot 3H_2O$ ,

unter der Bezeichnung Eukodal in das DAB. 6 aufgenommen worden ist. Eukodal dient als Ersatz für Morphin besonders in solchen Fällen, in denen das Morphin nicht vertragen wird. Das zweite zu erwähnende Umwandlungsprodukt des Thebains, das Acédicon, kann als Acetat der Enolform des Dihydrokodeinons aufgefaßt werden.

### Narkotin.

Das reichlich zur Verfügung stehende Narkotin findet als solches nur in Kombination mit anderen Opiumalkaloiden (Narkophin, Opial) medizinische Verwendung. Durch oxydative Spaltung läßt es sich in Kotarnin und Opiansäure überführen. Kotarninchlorid (Styp-tizin),  $C_{12}H_{14}O_3NCl \cdot 2H_2O$  ist in das DAB. 6. und die Pharm. Helv. V



Kotarnin.

aufgenommen worden und wird in der Gynäkologie bei Gebärmutterblutungen der verschiedensten Art verordnet.

Zu erwähnen ist noch, daß Narkotinhydrochlorid,  $(C_{22}H_{23}O_7N)HCl \cdot H_2O$ , in einem Nachtrag in das Reagenzienverzeichnis des DAB. 6 aufgenommen worden ist. Es dient zur Prüfung von Arzneigläsern auf Abgabe von Alkali.

### Papaverin.

Papaverin besitzt eine völlig andere Wirkung als Morphin und die morphinähnlichen Alkaloide, es wirkt nicht narkotisch und führt nicht zur Sucht. Seine große Bedeutung liegt in der krampflösenden Wirkung. Papaverin wird gewöhnlich als Hydrochlorid,  $(C_{20}H_{21}O_4N)HCl$ , (DAB. 6, Pharm. Helv. V) gebraucht, gelegentlich auch als freie Base (Erg.-B. 6). Auf verschiedenen Wegen kann es synthetisch dargestellt werden (vgl. II. Teil „Inhaltsstoffe“). Infolge des großen Bedarfs werden auch papaverinähnliche Substanzen (z. B. Eupaverin, Perparin) synthetisch gewonnen.

## B. MOHNKAPSELN.

Wie bereits im III. Teil „Gehaltsbestimmung“ erwähnt wurde, sind unreife Mohnköpfe in das Erg.-B. 6, reife Mohnköpfe in die Pharm. Helv. V aufgenommen worden. Das Erg.-B. 6 führt außerdem *Sirupus Papaveris*, zu dessen Herstellung 100 Teile Mohnköpfe auf 1000 Teile fertigen Sirup verwendet werden. In das DAB. 6 ist die Droge nicht aufgenommen worden, und ihr Gebrauch ist überhaupt nicht ratsam, da sie die Opiumalkaloide in schwankender, nicht genau dosierbarer Menge enthält. Die gleichen Wirkungen können mit Opiumpulver oder Opiumextrakt, die genau dosierbar sind, erzielt werden. In der Volksmedizin werden Abkochungen von Mohnköpfen gelegentlich als Beruhigungsmittel gebraucht. Sehr zu warnen ist vor der Unsitte, Kinder mit derartigen Abkochungen oder mit Mohnsirup zu beruhigen und einzuschläfern.

Im II. Teil wurde im Abschnitt B der nicht unbeträchtliche Gehalt der Mohnköpfe an Morphin erwähnt, und so stellen diese gerade bei

der zur Zeit schwierigen Beschaffung des Opiums ein beachtliches Ausgangsmaterial für die Gewinnung von Morphin dar. Es ist interessant, daß bereits 20 Jahre nach der Entdeckung des Morphins im Opium durch Friedrich Wilhelm Sertürner von dem französischen Apotheker Tilloy, von F. L. Winckler und Heinrich Emanuel Merck beobachtet wurde, daß Morphin auch aus einheimischen reifen Mohnkapseln gewonnen werden kann. Winckler<sup>176)</sup> schloß seine Veröffentlichung mit den folgenden, gerade heute sehr aktuellen Fragen:

„Die Mohnköpfe mit den Stengeln werden in Deutschland fast überall als Brennmaterial benutzt, und wir verbrennen sonach jährlich große Mengen Morphium, während wir Opium aus dem Orient beziehen, um Morphium darzustellen! — Was könnte daher wohl wichtiger und verdienstvoller seyn, als folgende Fragen zu einer Preisfrage für die Ärzte und Pharmaceuten von ganz Deutschland zu erheben:

1. In welcher chemischen Verbindung ist das Morphium in den reifen, trocknen Mohnköpfen enthalten?
2. Welches ist das kürzeste und wohlfeilste Verfahren, das Morphium aus Mohnköpfen darzustellen?
3. Verhält sich der Gehalt an Morphium und Narkotin in den, in verschiedenen Gegenden Deutschlands wachsenden Mohnköpfen gleich?
4. Welche Präparate aus Mohnköpfen sind die geeignetsten, die des orientalischen Opiums zu ersetzen, und in wie weit lassen sich überhaupt erstere den letzteren substituieren?“

Hundert Jahre ist an dem Problem der direkten Morphingewinnung aus der Mohnpflanze nicht gearbeitet worden, bis es dann um 1930 erneut aufgegriffen wurde. In Mitteleuropa dient der Mohnanbau der Samengewinnung, und das dabei anfallende Mohnstroh war bisher wertlos und wurde meist verbrannt. 1934 wurde J. Kabay<sup>177)</sup> zunächst in Ungarn, dann auch in anderen Ländern ein Patent auf ein Verfahren zur Gewinnung von Morphin aus Mohnstroh erteilt. Das Verfahren besteht darin, daß das Mohnstroh in Form eines Häckselns mit verdünnten Mineralsäuren, in erster Linie mit schwefliger Säure, im Gegenstrom extrahiert wird. Der Auszug wird konzentriert und in bekannter Weise auf Morphin verarbeitet. Die Ausbeute wird zu 0,7 bis 0,8<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Morphin, bezogen auf das Mohnstroh, angegeben.

Wüest und Frey<sup>109)</sup> haben das Verfahren von Kabay einer Kritik unterzogen, nach der es als sehr unvollkommen anzusehen ist. Sie berichten gleichzeitig über eine neue als Roche-Verfahren bezeichnete Arbeitsweise, die die wirtschaftliche Herstellung von Morphin aus Mohnkapseln in technischem Maßstab gestattet; sie ist durch folgende Einzelheiten gekennzeichnet.

1. Art der verwendeten Droge: reife, gesunde, völlig trockne Mohnkapseln ohne Stengel mit 3—5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Morphin. Da die Stengel durchschnittlich nur etwa 0,15<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Morphin enthalten, gelangt auf diese Weise eine

<sup>176)</sup> F. L. Winckler: Buchners Repertorium für die Pharmacie 39, 473 (1831).

<sup>177)</sup> J. Kabay: E. P. 406107 vom 29. XI. 1932, ausg. 15. III. 1934; Chem. Zbl. 1934 II, 1162.



viel kleinere Drogenmenge mit wesentlich höherem Morphingehalt als beim K a b a y - Verfahren zur Verarbeitung.

2. Optimale Feinheit des Drogenpulvers. Im Gegensatz zu K a b a y , der Häcksel verwendet, wird die Droge in optimal fein verteilter Form ausgezogen. Die Einhaltung der richtigen Korngröße ist für die Durchführung der Extraktion von wesentlicher Bedeutung.

3. Auslaugung der Droge. Es wird mit Wasser im Gegenstrom ausgezogen, was die quantitative Erschöpfung der Droge unter günstigen apparativen Bedingungen ermöglicht.

4. Konzentration der Morphinlaugen. Bei der Extraktion der Droge können aus naheliegenden Gründen nur verdünnte Morphinlösungen erhalten werden, die außer Alkaloiden erhebliche Mengen an nicht-basischen Ballaststoffen enthalten. Dampft man die Lösungen ein, so werden auch die Ballaststoffe konzentriert, und bei der üblichen Aufarbeitung treten erhebliche Verluste durch Zersetzung und Adsorption ein. Dieser Nachteil wird vermieden durch Extraktion der auf  $\text{pH} = 9$  eingestellten wäßrigen Laugen mit geeigneten organischen Lösungsmitteln, wodurch gleichzeitig eine Reinigung erzielt wird. Schließlich wird das Rohmorphin als hellbraunes, sandiges Pulver mit einem Reinheitsgrad von 80—85% erhalten, das in üblicher Weise auf Reinware verarbeitet wird.

Wüest und Frey schließen ihre Arbeit mit der folgenden Bemerkung: „Die wirtschaftliche Bedeutung des Roche-Verfahrens läßt sich im Augenblick noch nicht endgültig beurteilen. Heute steht jedoch schon fest, daß Länder mit eigenem Mohnanbau wie Deutschland, Polen und die Tschechoslowakei in absehbarer Zeit auf die Einfuhr von Opium verzichten können.“

Bereits vor dem Kriege sind in Ungarn, in der Schweiz, in Deutschland, in der Tschechoslowakei und in Polen Anlagen errichtet worden, in denen beträchtliche Mengen Morphin aus Mohnstroh und Mohnkapseln hergestellt worden sind. Auch heute wird in Deutschland Morphin aus den bei der Samenernte anfallenden getrockneten Mohnkapseln gewonnen. Diese Art der Morphingewinnung dürfte jedenfalls rationeller sein als die Gewinnung aus einheimischem Opium. Da aber Opium nicht nur zur Verarbeitung auf Alkaloide, sondern auch als solches für galenische Präparate gebraucht wird, sind wir darauf angewiesen, auch Opium zu erzeugen. Allerdings muß die Opiumerzeugung auf die Menge beschränkt bleiben, die für die unmittelbare pharmazeutische Verwendung, nicht für die Alkaloidgewinnung gebraucht wird.

Über die Trennung der Opiumalkaloide bei ihrer Gewinnung aus frischen Mohnpflanzen und aus Mohnstroh liegen nur wenige Angaben vor<sup>178</sup>).

<sup>178</sup>) E. Kopp: Heil- und Gewürzpflanzen 12, 57 (1929); Chem. Zbl. 1929, II, 2579.

J. v. Kabay: Pharmaz. Monatshefte 11, 73 (1930); Chem. Zbl. 1930, II, 1573.

J. v. Kabay: D. R. P. 524 964 Kl. 12 p vom 13. I. 1927, ausg. 16. V. 1931; Chem. Zbl. 1931, II, 875.

## C. SAMEN.

Unter *Semen Papaveris* sind im DAB. 6 nur die reifen weißen Samen von *Papaver somniferum* zugelassen. Damit sind Verwechslungen mit farbigen Samen anderer Pflanzen ausgeschlossen. Pharmazeutisch werden Mohnsamen zur Herstellung von Emulsionen gebraucht, die als einnüllendes Mittel gegeben werden. Bekannt ist die Verwendung zur Bereitung von Gebäck der verschiedensten Art.

Im großen werden Mohnsamen der verschiedenen Varietäten zur Gewinnung des Öls verarbeitet. In der Pharmazie wird Mohnöl, das in das Erg.-B. 6 aufgenommen worden ist, nur gelegentlich als Ersatz für Olivenöl gebraucht. Kalt gepreßtes Mohnöl stellt ohne weitere Behandlung ein ausgezeichnetes Speiseöl dar, das warm gepreßte muß raffiniert werden. Das letztere und das Extraktionsöl sind auch für die Seifenfabrikation gut geeignet, zur Verarbeitung auf Firnis ist Mohnöl im allgemeinen zu teuer. Gute Sorten werden aber für feine Malerfarben, und zwar zu Tubenfarben, verwendet.

Die Rückstände von der Mohnölgewinnung stellen, wie bereits im II. Teil „Inhaltsstoffe“ erwähnt wurde, ein wertvolles Kraftfutter dar.











